 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2009-0065548 <b>(43) 공개일자</b> 2009년06월22일
<p>(51) Int. Cl.  <i>C07D 211/04</i> (2006.01) <i>A61K 38/05</i> (2006.01)  <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07K 5/06</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7009617            (22) 출원일자 2009년05월11일            심사청구일자 없음            번역문제출일자 2009년05월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/080875            국제출원일자 2007년10월10일            (87) 국제공개번호 WO 2008/045905            국제공개일자 2008년04월17일</p> <p>(30) 우선권주장            60/829,234 2006년10월12일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인  <b>노파르티스 아게</b>            스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35</p> <p>(72) 발명자  <b>샤페스트, 마크 지.</b>            미국 02138 메사추세츠주 캠브리지 리전트 스트리트 58  <b>첸, 크리스틴 히우-퉁</b>            미국 02451 메사추세츠주 월섬 마리비스타 에비뉴 22            (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인  <b>양영준, 위혜숙</b></p>

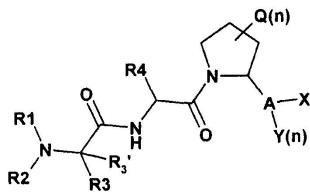
전체 청구항 수 : 총 10 항

#### (54) I A P 억제제로서의 피롤리딘 유도체

#### (57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규 IAP 억제제 화합물에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

**첸, 밍**

미국 02143 메사추세츠주 소머빌 월넛 스트리트 74  
아파트먼트 6

**첸, 주오리앙**

미국 02478 메사추세츠주 벨몬트 사전트 로드 20

**다이, 미아오**

미국 02030 메사추세츠주 도버 티스테일 드라이브  
22

**해, 펑**

미국 02474 메사추세츠주 알링턴 메사추세츠 예비  
뉴 276 아파트먼트 311

**레이, 후양슈**

미국 27713 노스 캐롤라이나주 더럼 프론티어 웨이  
9

**스트라우, 크리스토퍼**

미국 01775 메사추세츠주 스토헤리티지 레인 16

**왕, 룬-밍 데이비드**

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 체리 스트리트  
167

**자웰, 리**

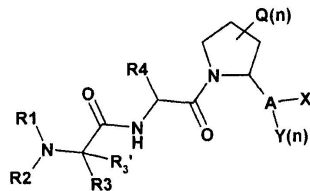
미국 02043 메사추세츠주 힙햄 패트리어츠 웨이 13

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이고, 여기서 R<sub>1</sub>은 치환되거나 비치환될 수 있고;

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 치환되거나 비치환될 수 있고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께, 고리 또는 het를 형성할 수 있고;

R<sub>3</sub> 및 R<sub>3</sub>'는 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, CH<sub>2</sub>-Z이거나, 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 het를 형성하고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 het 고리는 치환되거나 비치환될 수 있고;

Z는 H, OH, F, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>F 또는 CH<sub>2</sub>OH이고;

R<sub>4</sub>는 C<sub>0</sub>-10 알킬, C<sub>0</sub>-10 알킬-C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>0-10</sub>알킬-C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>0-10</sub>알킬-het이고, 여기서 임의의 탄소는 헤테로 원자 또는 N, O, S(O)<sub>r</sub>의 목록으로부터의 기로 대체될 수 있고, 임의의 원자는 치환되거나 비치환될 수 있고;

A는 6-원 헤테로아릴 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로고리 원자를 함유하는 하나의 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 포함할 수 있는 8- 내지 12-원 융합 고리계이며, 여기서 고리 중 임의의 위치는 하나 이상의 Q에 의해 치환되거나 비치환되고;

r은 0, 1 또는 2이고;

Q 및 Y는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 아릴, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, het, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>11</sub>, -C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), SR<sub>11</sub>, S(O)R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>) 또는 NR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(R<sub>12</sub>)이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 치환되거나 비치환되고, 독립적인 Q는 결합되어 5- 내지 10-원 고리를 형성할 수 있고;

X는 치환되거나 비치환된 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 또는 het이고, 여기서 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 및 het의 치환기는 알킬, 할로, 저급 알콕시, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CN, NO<sub>2</sub> 또는 SR<sub>5</sub>이고;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 아릴, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, het, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>11</sub>, -C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), SR<sub>11</sub>, S(O)R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>) 또는 NR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(R<sub>12</sub>)이고;

각 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

het는, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로고리 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로고리 원자를 함유하는 하나의 5- 내지 7-

원 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8- 내지 12-원 융합 고리계이고, 여기서 het는 치환되거나 비치환되고;

$R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ 시클로알킬,  $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}$ (아릴) $_{1-2}$ ,  $C(O)-C_1-C_{10}$ 알킬,  $-C(O)-(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ 시클로알킬,  $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ -아릴,  $-C(O)-(CH_2)_{0-6}-O$ -플루오레닐,  $C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -아릴,  $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -아릴,  $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -het,  $-C(S)-C_1-C_{10}$ 알킬,  $-C(S)-(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ 시클로알킬,  $-C(S)-O-(CH_2)_{0-6}$ -아릴,  $-C(S)-(CH_2)_{0-6}-O$ -플루오레닐,  $C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -아릴,  $-C(S)-(CH_2)_{0-6}$ -아릴 또는  $C(S)-(CH_2)_{0-6}$ -het,  $C(O)R_{11}$ ,  $C(O)NR_{11}R_{12}$ ,  $C(O)OR_{11}$ ,  $S(O)_nR_{11}$ ,  $S(O)_mNR_{11}R_{12}$  ( $m$ 은 1 또는 2),  $C(S)R_{11}$ ,  $C(S)NR_{11}R_{12}$ ,  $C(S)OR_{11}$  (여기서, 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 치환되거나 비치환됨)이거나; 또는  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 질소 원자와 함께 het를 형성하고;

여기서  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 의 알킬 치환기는  $C_1-C_{10}$ 알킬, 할로젠, OH,  $O-C_1-C_6$ 알킬,  $-S-C_1-C_6$ 알킬,  $CF_3$  또는  $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R_{11}$  및  $R_{12}$ 의 치환된 시클로알킬 치환기는  $C_2-C_{10}$  알켄;  $C_1-C_6$ 알킬; 할로젠; OH;  $O-C_1-C_6$ 알킬;  $S-C_1-C_6$ 알킬,  $CF_3$ ; 또는  $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;

$R_{11}$  및  $R_{12}$ 의 치환된 het 또는 치환된 아릴은 할로젠, 히드록시,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시, 니트로, CN,  $O-C(O)-C_1-C_4$ 알킬 및  $C(O)-O-C_1-C_4$ -알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;

여기서  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Q, A 및 X 기 상의 치환기는 독립적으로 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 알콕시, 아릴, 아릴 저급 알킬, 아미노, 아미노 저급 알킬, 디저급알킬아미노, 저급 알카노일, 아미노 저급 알콕시, 니트로, 시아노, 시아노 저급 알킬, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 저급 알카노일, 아릴로일, 저급 아릴알카노일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 저급 알킬 카르바산 에스테르, 아미디노, 구아니딘, 우레이도, 머캅토, 술포, 저급 알킬티오, 술포아미노, 술포아미드, 벤조술포아미드, 술포네이트, 술포닐 저급 알킬, 아릴 술포아미드, 할로젠 치환된 아릴 술포네이트, 저급 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴-저급 알킬술포닐, 저급 알킬아릴술포닐, 저급 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴-저급 알킬술포닐, 저급 아릴 알킬 저급 알킬아릴술포닐, 할로젠-저급 알킬머캅토, 할로젠-저급 알킬술포닐, 포스포노 ( $-P(=O)(OH)_2$ ), 히드록시-저급 알콕시 포스포릴 또는 디-저급 알콕시포스포릴,  $(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$ , 저급 알킬 카르바산 에스테르 또는 카르바메이트 또는  $-NR_8R_{14}$ 이고, 여기서  $R_8$  및  $R_{14}$ 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, 또는  $R_8$  및  $R_{14}$ 는 N 원자와 함께 질소 헤테로고리 원자를 함유하는 3- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 임의로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가 헤테로고리 원자를 함유할 수 있고, 여기서 헤테로시클릭 고리는 저급 알킬, 할로, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 아미노, 디저급알킬 아미노, 시아노, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 포르밀, 저급 알카노일, 옥소, 카르바모일, N-저급 또는 N, N-디저급 알킬 카르바모일, 머캅토 또는 저급 알킬티오에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R_9$ ,  $R_{10}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠 치환된 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 할로젠 치환된 아릴, 할로젠 치환된 아릴 저급 알킬이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R_1$ 이 H,  $C_1-C_4$  알킬이고, 여기서  $R_1$ 이 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R_2$ 가 H,  $C_1-C_4$  알킬이고, 여기서  $R_2$ 가 치환되거나 비치환될 수 있고;

$R_3$  및  $R_3'$ 가 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R_4$ 가  $C_5-C_7$  시클로알킬, 특히 시클로헥실 또는  $C_1-C_4$  알킬, 특히 이소프로필이고;

A가 6-원 헤테로아릴 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로고리 원자를 함유하는 하나의 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 포함할 수 있는 8- 내지 12-원 융합 고리계이고, 여기서 고리 중 임

의 위치는 하나 이상의 Q에 의해 치환되거나 비치환되고;

Q 및 Y가 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시이고;

X가 치환되거나 비치환될 수 있는 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 또는 het인 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

R<sub>1</sub>이 H 또는 메틸이고;

R<sub>2</sub>가 H 또는 메틸이고;

R<sub>3</sub> 및 R<sub>3</sub>' 중 하나가 H이고, 나머지가 메틸이고;

R<sub>4</sub>가 시클로헥실 또는 이소프로필이고;

A가 저급 알킬 (예컨대, 메틸) 또는 할로에 의해 치환되거나 비치환될 수 있는 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴 또는 퀴놀리닐이고;

Q 및 Y가 독립적으로 H, F 또는 Cl, 치환될 수 있는 저급 알킬 (특히, 메틸, 에틸, t-부틸 또는 이소프로필) (예컨대, 트리플루오로메틸), 저급 알콕시 (예컨대, 메톡시), 저급 알킬 아미노 (예컨대, 디메틸 아미노)이고;

X가 치환되거나 비치환될 수 있는 퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 나프틸, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조푸라닐, 나프티리딘, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 2-옥소벤조-옥사졸릴 또는 페닐인 화합물.

### 청구항 4

치료상 유효량의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물.

### 청구항 5

증식성 질환의 치료가 필요한 포유동물에게 치료상 유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 앓는 포유동물을 치료하기 위한 방법.

### 청구항 6

세포 증식을 조절하는 것이 필요한 세포 또는 포유동물에게 유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여하여 세포 증식을 조절하는 것을 포함하는, 세포 증식을 조절하는 방법.

### 청구항 7

세포 증식을 억제하는 것이 필요한 세포 또는 포유동물에게 유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여하여 세포 증식을 억제하는 것을 포함하는, 세포 증식을 억제하는 방법.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 억제되는 세포 증식이 암 세포 증식인 방법.

### 청구항 9

암을 앓고 있는 포유동물에게 치료상 유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 앓고 있는 포유동물을 치료하는 방법.

### 청구항 10

N-{1-시클로헥실-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(1H-인돌-2-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(5-인돌-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-{2-[2-(2-옥소-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-{2-[2-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-인다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(5-벤조푸란-3-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

2-메틸아미노-N-(2-메틸-1-{2-[2-(3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-프로필)-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(2-벤조트리아졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(6-플루오로-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(1H-인돌-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-{2-[2-(6-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(6-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(6-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-{2-[5-(2-옥소-벤조옥사졸-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(5-벤조이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(5-벤조트리아졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(5-인다졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-{2-[2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(2-벤조이미다졸-1-일-3-플루오로-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-[2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

3-(5-{1-[2-시클로헥실-2-(2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일}-피리딘-3-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(1-에틸-1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(5-나프탈렌-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[4-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[4-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(2-{2-[5-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-o-톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(3-이소프로필-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(5-나프탈렌-2-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(7-페닐-4,5,6,7-테트라히드로-벤조티아졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(1-페닐-이소퀴놀린-7-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(7-페닐-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀린-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[7-(4-플루오로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(2-{2-[2-클로로-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(2-{2-[5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-{2-[5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(3,5-디메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(2-{2-[5-(4-tert-부틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;



N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-p-톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-m-톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-[2-(2-[2,3']비피리디닐-5'-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-[2-(2-[3,3']비피리디닐-5-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-[2-(2-[3,4']비피리디닐-5-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(6-인돌-1-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(6-인돌-1-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-o-톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(6-o-톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-메틸-6-(3-메틸-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(6-벤조이미다졸-1-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-나프탈렌-1-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(6-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(3-이소프로필-페닐)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-나프탈렌-2-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-{2-[6-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-{2-[2-(6-벤조푸란-3-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(1H-인돌-3-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-

프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(1H-인돌-3-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-{2-[6-(1H-인돌-3-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-{2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-{2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

3-(6-{1-[2-시클로헥실-2-(2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일}-2-메틸-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;

3-(2-메틸-6-{1-[3-메틸-2-(2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-부티릴]-피롤리딘-2-일}-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;

3-(6-{1-[2-시클로헥실-2-(2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일}-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;

N-(1-{2-[6-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드

로부터 선택된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염.

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본 발명은 일반적으로 아폽토시스(Apoptosis) 단백질 억제제 (IAP)에 대한 Smac 단백질의 결합을 억제하는 신규 화합물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 신규 화합물, 신규 조성물, 이들의 사용 방법 및 이들의 제조 방법을 포함하며, 여기서 상기 화합물은 일반적으로 작용 메커니즘이 Smac/IAP 상호작용의 억제에 의존하는 요법에서 약리학상 작용제로 유용하며, 보다 특히 암을 비롯한 증식성 질환의 치료를 위한 요법에 유용하다.

### 배경기술

- <2> 세포예정사(programmed cell death)는 세포수를 조절하고 정상 조직으로부터 스트레스를 받았거나 손상된 세포를 제거하는데 중요한 역할을 수행한다. 또한, 대부분의 세포 유형에 본래 존재하는 아폽토시스 신호전달 메커니즘의 네트워크는 인간 암의 발생 및 진행을 막는 주요 장벽을 제공한다. 통상적으로 이용되는 방사선요법 및 화학요법은 대부분 암 세포를 사멸시키는 아폽토시스 경로의 활성화에 의존하므로, 세포예정사를 피해갈 수 있는 종양 세포는 치료에 대해 내성을 갖게 되기도 한다.
- <3> 아폽토시스 신호전달 네트워크는 사멸 수용체-리간드 상호작용에 의해 매개되는 경우에는 내인성으로, 세포 스트레스 및 미토콘드리아 투과에 의해 매개되는 경우에는 외인성으로 분류된다. 이들 두 가지 경로는 모두 마지막에 각각의 카스파제로 수렴된다. 카스파제는 활성화되면 세포의 파괴에 영향을 미치는 다수의 세포 사멸-관

련 기질을 절단한다.

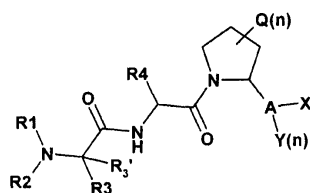
<4> 종양 세포는 아폽토시스를 피해가는 다수의 전략을 고안해 낸다. 최근 보고된 한 가지 분자 메카니즘은 IAP (아폽토시스의 억제제) 단백질 부류 구성원의 과다발현과 관련된다. IAP는 카스파제와 직접 상호작용하여 이를 무력화시킴으로써 아폽토시스를 방해한다. 원형 IAP, XIAP 및 cIAP는 BIR 1, 2 및 3 도메인으로 지칭되는 3 가지 기능성 도메인을 갖는다. BIR3 도메인은 카스파제 9와 직접 상호작용하여, 카스파제 9가 그의 천연 기질 프로카스파제 3에 결합하여 이를 절단하는 능력을 억제한다.

<5> 프로-아폽토시스(proapoptotic) 미토콘드리아 단백질 Smac (DIABLO로도 공지되어 있음)는 BIR3 표면 상의 펩티드 결합 포켓 (Smac 결합 부위)에 결합하여 XIAP 및/또는 cIAP와 카스파제 9 사이의 상호작용을 방해함으로써 XIAP 및/또는 cIAP를 무력화시킬 수 있는 것으로 보고되어 있다. 또한, Smac으로부터 유래된 펩티드의 결합은 cIAP1의 자가촉매적 폴리우비퀴틴화 및 후속적인 프로테오솜-매개 분해를 촉발시키는 것으로 보고되어 있다. 본 발명은 Smac 결합 포켓에 결합하여 빠르게 분열중인 세포에서의 아폽토시스를 증진시키는 치료용 분자에 관한 것이다. 이와 같은 치료용 분자는 암을 비롯한 증식성 질환의 치료에 유용하다.

<6> <발명의 요약>

<7> 본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

### 화학식 I



<8>

<9> 상기 식에서,

<10> R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이고, 여기서 R<sub>1</sub>은 치환되거나 비치환될 수 있고;

<11> R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>는 치환되거나 비치환될 수 있고;

<12> R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께, 고리 또는 het를 형성할 수 있고;

<13> R<sub>3</sub> 및 R<sub>3'</sub>는 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐, CH<sub>2</sub>-Z이거나, 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 het를 형성하고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 het 고리는 치환되거나 비치환될 수 있고;

<14> Z는 H, OH, F, Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>F 또는 CH<sub>2</sub>OH이고;

<15> R<sub>4</sub>는 C<sub>0</sub>-10 알킬, C<sub>0</sub>-10 알킬-C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>0</sub>-10알킬-C<sub>6-10</sub>아릴, C<sub>0</sub>-10알킬-het이고, 여기서 임의의 탄소는 헤테로 원자 또는 N, O, S(O)<sub>r</sub>의 목록으로부터의 기로 대체될 수 있고, 임의의 원자는 치환되거나 비치환될 수 있고;

<16> A는 6-원 헤테로아릴 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로고리 원자를 함유하는 하나의 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 포함할 수 있는 8- 내지 12-원 융합 고리계이며, 여기서 고리 중 임의의 위치는 하나 이상의 Q에 의해 치환되거나 비치환되고;

<17> r은 0, 1 또는 2이고;

<18> Q 및 Y는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 아릴, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, het, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>11</sub>, -C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), SR<sub>11</sub>, S(O)R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>) 또는 NR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(R<sub>12</sub>)이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 치환되거나 비치환되고, 독립적인 Q는 결합되어 5- 내지 10-원 고리를 형성할

수 있고;

- <19> X는 치환되거나 비치환된 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 또는 het이고, 여기서 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 및 het의 치환기는 알킬, 할로, 저급 알콕시, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CN, NO<sub>2</sub> 또는 SR<sub>5</sub>이고;
- <20> R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 아릴, 아릴 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub> 아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, het, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -OR<sub>11</sub>, C(O)R<sub>11</sub>, -C(O)N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), SR<sub>11</sub>, S(O)R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>) 또는 NR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(R<sub>12</sub>)이고;
- <21> 각 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;
- <22> het는, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로고리 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로고리 원자를 함유하는 하나의 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8- 내지 12-원 융합 고리계이고, 여기서 het는 치환되거나 비치환되고;
- <23> R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-(CH)<sub>0-1</sub>(아릴)<sub>1-2</sub>, C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-아릴, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-O-플루오레닐, C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-아릴, C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-아릴, C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-het, -C(S)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬, -C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>시클로알킬, -C(S)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-아릴, -C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-O-플루오레닐, C(S)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-아릴, -C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-아릴 또는 C(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-het, C(O)R<sub>11</sub>, C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(O)OR<sub>11</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, S(O)<sub>m</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> (m은 1 또는 2), C(S)R<sub>11</sub>, C(S)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(S)OR<sub>11</sub> (여기서, 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 치환되거나 비치환됨)이거나; 또는 R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 질소 원자와 함께 het를 형성하고;
- <24> 여기서 R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>의 알킬 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬, 할로젠, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, CF<sub>3</sub> 또는 NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;
- <25> R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>의 치환된 시클로알킬 치환기는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알켄; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬; 할로젠; OH; O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬; S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, CF<sub>3</sub>; 또는 NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;
- <26> R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>의 치환된 het 또는 치환된 아릴은 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 니트로, CN, O-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬 및 C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;
- <27> 여기서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Q, A 및 X 기 상의 치환기는 독립적으로 할로, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 알콕시, 아릴, 아릴 저급 알킬, 아미노, 아미노 저급 알킬, 디저급알킬아미노, 저급 알카노일, 아미노 저급 알콕시, 니트로, 시아노, 시아노 저급 알킬, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 저급 알카노일, 아릴로일, 저급 아릴알카노일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디저급 알킬 카르바모일, 저급 알킬 카르바산 에스테르, 아미디노, 구아니딘, 우레이도, 머캅토, 술포, 저급 알킬티오, 술포아미노, 술포아미드, 벤조술포아미드, 술포네이트, 술포닐 저급 알킬, 아릴 술포아미드, 할로젠 치환된 아릴 술포네이트, 저급 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴-저급 알킬술포닐, 저급 알킬아릴술포닐, 저급 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴-저급 알킬술포닐, 저급 아릴 알킬 저급 알킬아릴술포닐, 할로젠-저급 알킬머캅토, 할로젠-저급 알킬술포닐, 포스포노 (-P(=O)(OH)<sub>2</sub>), 히드록시-저급 알콕시 포스포틸 또는 디-저급 알콕시포스포틸, (R<sub>9</sub>)NC(O)-NR<sub>10</sub>R<sub>13</sub>, 저급 알킬 카르바산 에스테르 또는 카르바메이트 또는 -NR<sub>8</sub>R<sub>14</sub>이고, 여기서 R<sub>8</sub> 및 R<sub>14</sub>는 동일하거나 상이할 수 있으며, 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, 또는 R<sub>8</sub> 및 R<sub>14</sub>는 N 원자와 함께 질소 헤테로고리 원자를 함유하는 3- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 임의로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가 헤테로고리 원자를 함유할 수 있고, 여기서 헤테로시클릭 고리는 저급 알킬, 할로, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 저급 알킬, 아미노, 디저급알킬 아미노, 시아노, 카르복시, 저급 카르브알콕시, 포르밀, 저급 알카노일, 옥소, 카르바모일, N-저급 또는 N, N-디저급 알킬 카르바모일, 머캅토 또는 저급 알킬티오에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;
- <28> R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> 및 R<sub>13</sub>은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로젠 치환된 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 할로젠 치환된 아릴, 할로젠 치환된 아릴 저급 알킬이다.

<29> 또한, 본 발명은 치료상 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 증식성 질환, 특히 아팍토시스 단백질의 억제제 (IAP)에 대한 smac 단백질의 결합에 의존하는 증식성 질환 (예컨대, 암)을 앓는 포유동물 (특히, 인간)을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 치료가 필요한 상기 포유동물에게 항-증식성 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물의 제조에 관한 것이다.

### 발명의 상세한 설명

<30> 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 가지면서, 고리 헤테로원자를 갖지 않는 방향족 라디칼로 정의된다. 아릴 기는 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭 또는 트리시클릭일 수 있다. 이는 본원에 기재된 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다. 본원에서 정의된 바와 같이, 아릴 잔기는 모노시클릭이든 비시클릭이든 관계없이 완전히 방향족일 수 있다. 그러나, 본원에 정의된 바와 같이 하나 초과와 고리를 함유하는 경우, 용어 "아릴"에는 적어도 하나의 고리가 완전히 방향족이면서 나머지 고리(들)가 부분적으로 불포화되거나, 포화되거나, 또는 완전히 방향족일 수 있는 잔기가 포함된다. 바람직한 "아릴"은 페닐 또는 나프틸이다. 가장 바람직한 아릴은 페닐이다.

<31> 본원에서 사용된 용어 "het"는 적어도 하나의 S, O 또는 N 고리 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 화합물을 지칭한다. 보다 상세하게는, "het"는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 하나 이상 포함하는 8- 내지 12-원 융합 고리계이다. 본원에서 사용된 het의 예로는 비치환 및 치환된 피롤리딘, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오푸릴, 피페리딘, 피페라진, 푸리딘, 테트라히드로피라진, 모르폴리노, 1,3-디아자파닌, 1,4-디아자파닌, 1,4-옥사제파닌, 1,4-옥사티아파닌, 푸릴, 티에닐, 피릴, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 피롤리딘, 피롤리딘, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딘, 피라졸릴, 피라지닌, 피리미딘, 이속사졸릴, 피라지닌, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리도피라지닌, 피롤로피리딘, 푸로피리딘, 인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티오푸릴, 벤조인돌릴, 벤조티에닐, 피라졸릴, 피페리딘, 피페라지닌, 인돌리닐, 모르폴리닐, 벤즈옥사졸릴, 피롤로퀴놀릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 벤조트리아졸릴, 옥소벤조-옥사졸릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조이미다졸릴, 퀴놀리닐, 인다닐 등이 있다. 헤테로아릴은 het의 정의 범위 내에 있다. 헤테로아릴의 예로는 피리딘, 피리미딘, 퀴놀릴, 티아졸릴 및 벤조티아졸릴이 있다. 가장 바람직한 het는 피리딘, 피리미딘 및 티아졸릴이다. het는 본원에 기재된 바와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다. het는 비치환된 것, 또는 치환되었을 경우 탄소 원자 상에서 할로젠 (특히, 불소 또는 염소), 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 (예컨대, 메틸 및 에틸), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 (특히, 메톡시 및 에톡시), 니트로, -O-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, SCN 또는 니트로에 의해 치환된 것, 또는 질소 원자 상에서 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 (특히, 메틸 또는 에틸), -O-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 (예컨대, 카르보메톡시 또는 카르보에톡시)에 의해 치환된 것이 바람직하다.

<32> 2개의 치환기가 공통적으로 결합되어 있는 질소와 함께 het를 형성한 경우에, 생성된 헤테로시클릭 고리는 질소-함유 고리, 예컨대 아지리딘, 아제티딘, 아졸, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤, 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 이속사졸릴 등인 것으로 이해되며, 여기서 상기 het는 상기 정의된 바와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다.

<33> 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소 및 염소이다.

<34> 달리 상술되지 않는 한, 단독 또는 조합에서의 "알킬"로는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 분지쇄 펜틸, n-헥실 및 분지쇄 헥실 등이 있다.

<35> "시클로알킬" 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬을 의미하며, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸, 시클로노닐 등일 수 있다. 시클로알킬 기는 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭일 수 있다. 모노시클릭인 것이 바람직하다. 또한, 바람직한 시클로알킬 기는 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 가장 바람직하게는, 시클로알킬은 시클로헥실이다. 시클로알킬 기는 완전히 포화되거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있으나, 완전히 포화된 것이 바람직하다. 본원에서 정의된 바와 같이 시클로 알킬 기에서 아릴 기는 제외된다. 시클로알킬 기는 하기 정의된 치환기, 바람직하게는 할로, 히드록시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예컨대, 메틸) 중 어느 것에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다.

- <36> 세포막을 통한 분자의 수송을 용이하게 하는 치환기는 의약 화학 분야의 숙련자에게 공지되어 있다 (예를 들면, 문헌 [Gangewar S., Pauletti G.M., Wang B., Siahaan T.J., Stella V.J., Borchardt R.T., Drug Discovery Today, vol. 2, p 148-155 (1997)] 및 [Bundgaard H. and Moss J., Pharmaceutical Research, vol. 7, p 885 (1990)] 참조). 일반적으로, 이러한 치환기는 친유성 치환기이다. 상기 친유성 치환기에는 메틸렌-개재된 폴리엔, 페닐, 1 또는 2 개의 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬기에 의해 치환된 페닐, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>시클로알킬, 1 또는 2 개의 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬기에 의해 치환된 C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>시클로알킬, -X<sub>1</sub>-페닐, 페닐 고리에서 1 또는 2 개의 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬기에 의해 치환된 -X<sub>1</sub>-페닐, X<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>시클로알킬 또는 1 또는 2 개의 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬기에 의해 치환된 X<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>시클로알킬 (여기서, X<sub>1</sub>은 포화, 단일불포화 또는 다중불포화된 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>알킬임)을 비롯한, 포화, 단일불포화 또는 다중불포화된 C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>알킬이 포함된다.
- <37> "비치환"은 수소가 유일한 치환기임을 의미한다.
- <38> 본원에 기재되어 있는 경우를 제외하고, 상기 정의된 아릴, het, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬 중 임의의 것은, 할로 (예컨대, Cl 또는 Br); 히드록시; 저급 알킬 (예컨대, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬); 본원에 정의된 치환기 중 임의의 것에 의해 치환될 수 있는 저급 알킬; 저급 알케닐; 저급 알키닐; 저급 알카노일; 저급 알콕시 (예컨대, 메톡시); 아릴 (예컨대, 페닐 또는 나프틸); 치환된 아릴 (예컨대, 플루오로 페닐 또는 메톡시 페닐); 아릴 저급 알킬, 예컨대 벤질, 아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬 (예컨대, 디메틸아미노); 저급 알카노일 아미노 아세틸아미노; 아미노 저급 알콕시 (예컨대, 에톡시아민); 니트로; 시아노; 시아노 저급 알킬; 카르복시; 저급 카르브알콕시 (예컨대, 메톡시 카르보닐; n-프로폭시 카르보닐 또는 이소-프로폭시 카르보닐), 저급 아릴로일, 예컨대 벤조일; 카르바모일; N-모노- 또는 N,N-디-저급 알킬 카르바모일; 저급 알킬 카르바산 에스테르; 아미디노; 구아니딘; 우레이도; 머캅토; 술포; 저급 알킬티오; 술포아미노; 술포아미드; 벤조술포아미드; 술포네이트; 술포닐 저급 알킬 (예컨대, 메틸 술포닐); 술포아미노; 아릴 술포아미드; 할로젠 치환되거나 비치환된 아릴 술포네이트 (예컨대, 클로로-페닐 술포네이트); 저급 알킬술피닐; 아릴술피닐; 아릴-저급 알킬술피닐; 저급 알킬아릴술피닐; 저급 알칸술포닐; 아릴술포닐; 아릴-저급 알킬술포닐; 저급 아릴 알킬; 저급 알킬아릴술포닐; 할로젠-저급 알킬머캅토; 할로젠-저급 알킬술포닐; 예컨대 트리플루오로메탄 술포닐; 포스포노 (-P(=O)(OH)<sub>2</sub>); 히드록시-저급 알콕시 포스포릴 또는 디-저급 알콕시포스포릴; 우레아 및 화학식 (R<sub>9</sub>)NC(O)N(R<sub>10</sub>)(R<sub>13</sub>)의 치환된 우레아 (여기서, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> 및 R<sub>13</sub>은 본원에 정의된 바와 같음) (예컨대, 우레아 또는 3-트리플루오로-메틸-페닐 우레아); 알킬 카르바산 에스테르 또는 카르바메이트 (예컨대, 에틸-N-페닐-카르바메이트); 또는 -NR<sub>8</sub>R<sub>14</sub> [여기서 R<sub>8</sub> 및 R<sub>14</sub>는 동일하거나 상이할 수 있으며, 독립적으로 H; 저급 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)이거나; 또는 R<sub>8</sub> 및 R<sub>14</sub>는 N 원자와 함께 질소 헤테로고리 원자 및 임의로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가 헤테로고리 원자를 함유하는 3- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 피페라지닐, 피라지닐, 저급 알킬-피페라지닐, 피리딘, 인돌릴, 티오펜, 티아졸릴, 벤조티오펜, 피롤리디닐, 피페리디노 또는 이미다졸리닐)를 형성하며, 여기서 헤테로시클릭 고리는 상기 정의된 치환기 중 임의의 것에 의해 치환될 수 있음]로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- <39> 바람직하게는, 상기 언급된 알킬, 시클로알킬 및 아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 카르복시, 저급 카르브알콕시 및 특히 할로젠, -OH, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SCN 또는 니트로에 의해 치환되거나 비치환된다.
- <40> 본원에서 정의된 용어 "저급 알킬"이 단독으로 또는 조합하여 사용되는 경우, 이는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬을 지칭한다. 알킬 기는 분지쇄 또는 직쇄일 수 있으며, 상기 정의된 바와 같다.
- <41> 용어 "저급 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 지칭한다. 알케닐 기는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 히드رو카르빌 기이다. 본원에 정의된 바와 같이, 알케닐 기는 본원에 기재된 치환기에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합은 알케닐 기 중 임의의 2개의 탄소 원자 사이에 존재할 수 있다. 알케닐 기가 1 또는 2개의 탄소-탄소 이중 결합, 보다 바람직하게는 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 것이 바람직하다. 알케닐 기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알케닐 기의 예로는, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1,3-부타디에닐 등이 있다. 바람직한 알케닐 기는 에테닐이다.



- <42> 본원에서 사용된 용어 "저급 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐 기를 지칭한다. 알키닐 기는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 히드로카르빌 기이다. 탄소-탄소 삼중 결합은 알키닐 기 중 임의의 2개의 탄소 원자 사이에 존재할 수 있다. 알키닐 기가 1 또는 2개의 탄소-탄소 삼중 결합, 보다 바람직하게는 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 것이 바람직하다. 알키닐 기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알키닐 기의 예로는, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등이 있다. 바람직한 알키닐 기는 에티닐이다.
- <43> 본원에서 사용된 용어 "아릴 알킬"은 가교하는 알킬렌 기에 의해 주쇄에 연결된 아릴 기를 지칭한다. 아릴 알킬의 예로는 벤질, 페네틸, 나프틸메틸 등이 있다. 바람직한 아릴 알킬은 벤질이다. 유사하게, 시아노 알킬 기는 가교하는 알킬렌 기에 의해 주쇄에 연결된 시아노 기를 지칭한다.
- <44> 한편, 용어 "알킬 아릴"은 페닐렌 기를 통해 주쇄에 가교된 알킬 기를 지칭한다. 알킬 아릴의 예로는 메틸페닐, 에틸페닐 등이 있다.
- <45> 본원에서 사용된 용어 "저급 알카노일"은 탄소 원자 중 하나가 C=O 기에 의해 대체된 저급 알킬 쇄를 지칭한다. C=O 기는 치환기의 말단 중 한쪽에서 존재하거나, 또는 잔기의 중간에 존재할 수 있다. 저급 알카노일의 예로는 포르밀, 아세틸, 2-프로파노일, 1-프로파노일 등이 있다.
- <46> 용어 "알콕시"는 산소 원자에 의해 주쇄에 연결된, 본원에 정의된 알킬 기를 지칭한다. 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시 등이 있다.
- <47> 용어 "저급 티오알킬"은 황 원자에 의해 주쇄에 연결된, 본원에 정의된 알킬 기를 지칭한다. 저급 티오알킬의 예로는 티오메틸 (또는 머캅토 메틸), 티오에틸 (머캅토 에틸) 등이 있다.
- <48> 용어 "저급 카르브알콕시" 또는 그에 대한 동의어는, 아릴 기 (C(0))를 통해 주쇄에 부착된 알콕시카르보닐 기를 지칭한다. 저급 카르브알콕시의 예로는 메톡시 카르보닐, 에톡시 카르보닐 등이 있다.
- <49> 용어 C(0)는 그것이 케톤이든, 알데히드가든, 또는 산 또는 산 유도체인든 간에 -C=O 기를 지칭하는 것으로 이해해야 한다. 유사하게, S(0)는 -S=O 기를 지칭한다.
- <50> 본원에서 사용된 용어 S(0)r은 황 원자에 정해진 수의 산소 원자가 결합되어 있음을 지칭한다. r이 2이면, S(0)r은 SO<sub>2</sub>이고; r이 1이면, S(0)r은 SO이고; r이 0이면, S(0)r은 S이다.
- <51> 알킬 (예를 들어, C<sub>0-10</sub>)의 정의의 일부로서 본원에서 사용된 용어 "C<sub>0</sub>"은 0개의 탄소 원자를 지칭한다. 따라서, "C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub> 아릴 알킬"은 아릴 기가 주쇄에 직접 연결된 것 (C<sub>0</sub>)을 의미하거나, 또는 주쇄를 아릴 기에 가교시켜주는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌 기가 존재함을 의미한다.
- <52> 대형 기 (예를 들어, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬)의 정의의 일부로서 용어 "(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>"은 존재하지 않는 기 ((CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 기 ((CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>)를 의미한다.
- <53> R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>의 정의에서 용어 "(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-(CH)<sub>0-1</sub>(아릴)<sub>1-2</sub>"는 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-아릴, 아릴, -CH(아릴)<sub>2</sub> 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub> (CH) (아릴)<sub>2</sub> 중 어느 것을 의미하는 것으로 의도된다.
- <54> 본원에 사용된 변수 "n"은 피롤리디닐 (테트라히드로피롤릴) 고리 상의 치환기의 수를 지칭한다. 용어 "n"은 0 내지 7로 정의되며, 이는 피롤리디닐 (테트라히드로-피롤릴) 고리 상 치환기 Q의 수를 결정한다. Q는 피롤리디닐 고리의 2-, 3-, 4- 또는 5- 위치에서만 (즉, 피롤리디닐 고리의 탄소 원자에서만) 존재할 수 있다. 하나의 치환에 대해 허용가능한 탄소 수 2를 제외하고, 각각의 다른 탄소 원자는 포화되며, 이들 각각은 그들 상에 2개의 치환기를 가질 수 있다. n이 7인 경우, 각각의 탄소 원자는 본원에 정의된 Q와 결합되어 있다. 각 Q는 동일하거나 상이할 수 있다. 그러나, n이 6인 경우, 7개의 가능한 치환기 중 하나는 H이고, 나머지 6개는 동일하거나 상이할 수 있는 Q이다. 추가로, n이 5인 경우, 가능한 치환기 중 2개는 H이고, 나머지 5개는 독립적으로 본원에 정의된 Q이다. n이 4인 경우, 7개의 가능한 치환기 중 3개는 H이고, 나머지는 독립적으로 본원에 정의된 Q이다. n이 3인 경우, 7개의 가능한 치환기 중 4개는 H이고, 나머지 3개는 본원에 정의된 Q이다. n이 2인 경우, 7개의 가능한 치환기 중 2개는 Q이고, 나머지는 H이다. n이 1인 경우, 7개의 가능한 치환기 중 1개만이 Q이고, 나머지는 H이다. 마지막으로 n이 0인 경우, 7개 치환기 모두는 H이다.
- <55> 각각의 치환기 Q는 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 이해해야 한다.

<56> 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위(configuration), 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배위로 존재할 수 있다. 포화된 결합을 갖는 고리 원자의 치환기 또는 탄소-탄소 이중 결합 상의 치환기는, 가능한 경우 시스 (=Z-) 또는 트랜스 (=E-) 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체의 혼합물로, 또는 바람직하게는 순수한 이성질체로, 바람직하게는 거울상이성질체적으로 순수한 부분입체이성질체 또는 순수한 거울상이성질체로 존재할 수 있다.

<57> <바람직한 실시양태>

<58> 바람직한 R<sub>1</sub> 기는 H 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 (특히, 메틸)이다. R<sub>1</sub>은 치환되거나 비치환될 수 있으며, 가장 바람직하게는 비치환된다. 가장 바람직한 값의 R<sub>1</sub>은 H, 메틸 및 에틸, 특히 메틸 또는 에틸, 가장 구체적으로 메틸이다.

<59> R<sub>2</sub>는 바람직하게는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 (특히, 메틸)이다. R<sub>2</sub>는 치환되거나 비치환될 수 있다. 가장 바람직하게는 비치환된다. R<sub>2</sub>가 수소인 것이 바람직하다.

<60> R<sub>3</sub> 및 R<sub>3</sub>'는 독립적으로, 바람직하게는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 특히 수소, 메틸 또는 에틸이며, 보다 특히 메틸 또는 에틸이고, 가장 구체적으로 메틸이며, 이는 치환되거나 비치환될 수 있다. R<sub>3</sub>은 본원에 정의된 바와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다. 비치환된 메틸 또는 H인 것이 바람직하다. 가장 바람직한 실시양태에서, R<sub>3</sub> 및 R<sub>3</sub>' 중 하나는 H이고, 나머지는 메틸이다.

<61> R<sub>4</sub>는 바람직하게는 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 특히 시클로헥실 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 특히 이소프로필이다. R<sub>4</sub>는 치환되거나 비치환될 수 있다.

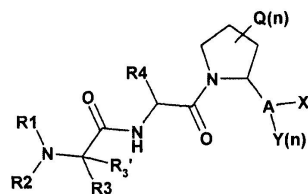
<62> Q는 바람직하게는 H이다.

<63> A는 6-원 헤테로아릴이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로고리 원자를 함유하는 하나의 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 포함할 수 있는 8- 내지 12-원 융합 고리계이다. A는 임의의 위치에서 하나 이상의 Q에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다. 바람직하게는, A는 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴 또는 퀴놀리닐이다. A는 치환되거나 비치환될 수 있다. A가 저급 알킬 (예컨대, 메틸) 또는 할로에 의해 치환되거나 비치환된 것이 바람직하다.

<64> X는 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 또는 het이다. 바람직하게는, X는 퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 나프틸, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조푸라닐, 나프티리딘, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 2-옥소벤조-옥사졸릴 또는 페닐이다. X는 임의의 위치에서 하나 이상의 Y에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다. 바람직하게는, Y는 할로 (특히, F 또는 Cl), 치환될 수 있는 저급 알킬 (특히, 메틸, 에틸, t-부틸 또는 이소프로필) (예컨대, 트리플루오로메틸), 저급 알콕시 (예컨대, 메톡시), 저급 알킬 아미노 (예컨대, 디메틸 아미노)이다.

<65> 다른 실시양태의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서는,

<66> <화학식 I>



<67>

<68> R<sub>1</sub>이 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>1</sub>은 치환되거나 비치환될 수 있고;

<69> R<sub>2</sub>가 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>2</sub>가 치환되거나 비치환될 수 있고;

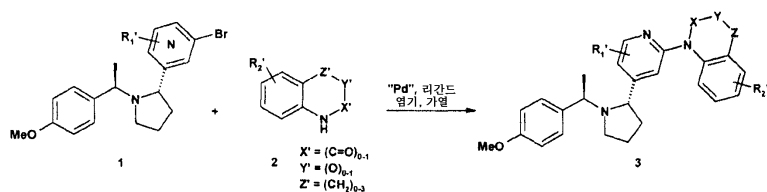
<70> R<sub>3</sub> 및 R<sub>3</sub>'가 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

<71> R<sub>4</sub>가 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬, 특히 시클로헥실 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 특히 이소프로필이고;



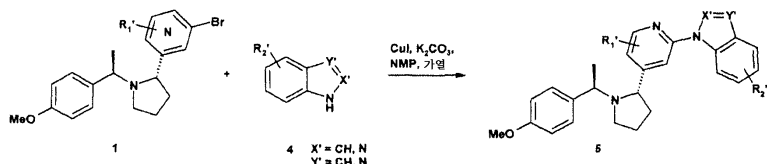
- <72> A가 6-원 헤테로아릴 고리이거나, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로고리 원자를 함유하는 하나의 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리를 포함할 수 있는 8- 내지 12-원 융합 고리계이고, 여기서 고리 중 임의의 위치는 하나 이상의 Q에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;
- <73> Q 및 Y가 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시이고;
- <74> X가 치환되거나 비치환될 수 있는 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬 또는 het이다.
- <75> 바람직한 실시양태는,
- <76> R<sub>1</sub>이 H 또는 메틸이고;
- <77> R<sub>2</sub>가 H 또는 메틸이고;
- <78> R<sub>3</sub> 및 R<sub>3</sub>' 중 하나가 H이고, 나머지가 메틸이고;
- <79> R<sub>4</sub>가 시클로헥실 또는 이소프로필이고;
- <80> A가 저급 알킬 (예컨대, 메틸) 또는 할로에 의해 치환되거나 비치환될 수 있는 피리딜, 피리미디닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴 또는 퀴놀리닐이고;
- <81> Q 및 Y가 독립적으로 H, F 또는 Cl, 치환될 수 있는 저급 알킬 (특히, 메틸, 에틸, t-부틸 또는 이소프로필) (예컨대, 트리플루오로메틸), 저급 알콕시 (예컨대, 메톡시), 저급 알킬 아미노 (예컨대, 디메틸 아미노)이고;
- <82> X가 치환되거나 비치환될 수 있는 퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 나프틸, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조푸라닐, 나프티리딘, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인다졸릴, 2-옥소벤조-옥사졸릴 또는 페닐
- <83> 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- <84> <일반적인 절차>
- <85> 본 발명의 활성 화합물은 하기 반응식에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 하기 반응식 및 논의에서 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>는 상기 정의된 바와 같다.

### 반응식 A



- <86>
- <87> 반응식 A는, R<sub>1</sub>'이 불소 또는 메틸이고, 질소가 고리 중 임의의 위치에 존재할 수 있는 화학식 1의 화합물 (Int. Pat. Appl. W02005097791A1)을 과량의 화학식 2의 화합물과 반응시킴으로써 화학식 3의 화합물을 제조하는 방법을 도시한다. 상기 반응은 70℃ 내지 100℃, 바람직하게는 약 80℃에서, 톨루엔 중에서, 팔라듐 촉매 (예컨대, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 리간드 (예컨대, 2-(디시클로헥실포스피노)-비페닐) 및 염기 (예컨대, 칼륨 tert-부톡시드)의 존재하에 수행된다. 상기 반응은 전형적으로 3시간 내지 15시간 동안, 바람직하게는 3 내지 5시간 동안 수행된다.

### 반응식 B

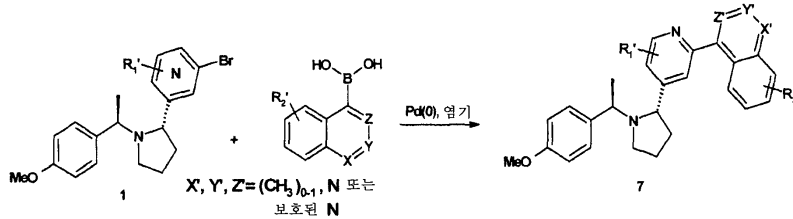


<88>

<89>

반응식 B는, R<sub>1</sub>'이 불소 또는 메틸이고, 질소가 고리 중 임의의 위치에 존재할 수 있는 화학식 1의 화합물 (Int. Pat. Appl. WO2005097791A1)을 화학식 4의 화합물과 반응시킴으로써 화학식 5의 화합물을 제조하는 방법을 도시한다. 상기 반응은 전형적으로, 염기 (예컨대, 탄산칼륨 또는 탄산세슘)의 존재하에 수행된다. 반응에서 CuI가 촉매로 사용되었다. 사용되는 용매는 NMP일 수 있다. 반응의 온도는 180℃ 내지 220℃로 달라질 수 있으며, 마이크로파 반응 스토브에서 25분 내지 60분 동안, 바람직하게는 약 30분 동안 수행될 수 있다.

### 반응식 C



<90>

<91>

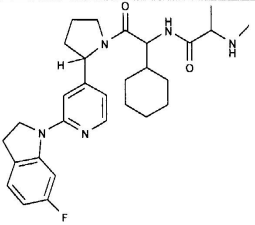
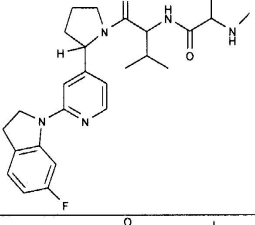
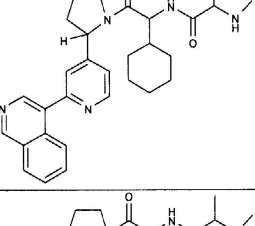
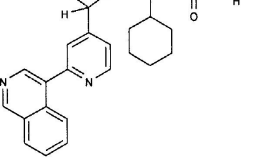
반응식 C는, R<sub>1</sub>'이 불소 또는 메틸이고, 질소가 고리 중 임의의 위치에 존재할 수 있는 화학식 1의 화합물 (Int. Pat. Appl. WO2005097791A1)을 화학식 6의 화합물과 반응시킴으로써 화학식 7의 화합물을 제조하는 스즈키(Suzuki) 커플링 방법을 도시한다. 상기 반응은 전형적으로, Pd(0) (예컨대, Pd(Ph)<sub>4</sub>) 및 염기 (예컨대, 탄산나트륨)의 존재하에, 톨루엔, 에탄올 및 물의 혼합물인 용매 중에서 수행된다. 반응 온도는 전형적으로 80℃이다. 별법으로, 화학식 6과 유사하게, 화학식 1의 화합물을 보론산/에스테르로 전환시키고, 헤테로시클릭 브로마이드로 커플링시킬 수 있다.

### 표 1

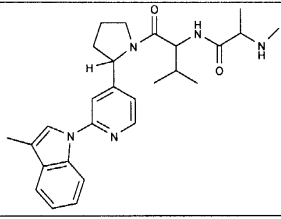
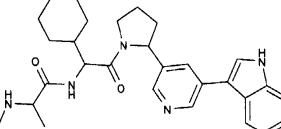
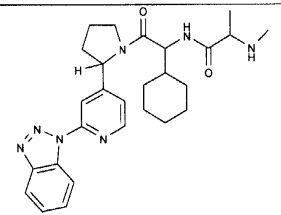
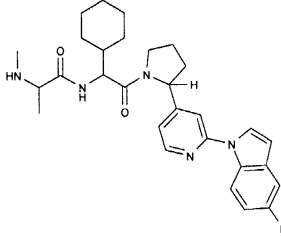
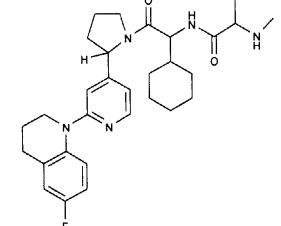
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	1	N-(1-시클로헥실-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	411.56
	2	N-(1-시클로헥실-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	411.56
	3	N-(1-시클로헥실-2-[2-(1H-인돌-2-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	411.56
	4	N-(1-시클로헥실-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	490.67
	5	N-(1-시클로헥실-2-[2-(5-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	490.67
	6	N-(1-시클로헥실-2-[2-(5-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	490.67

<92>

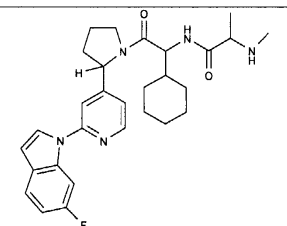
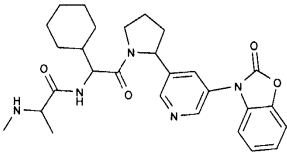
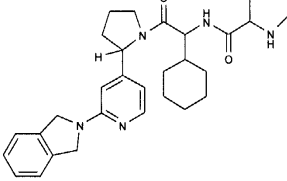
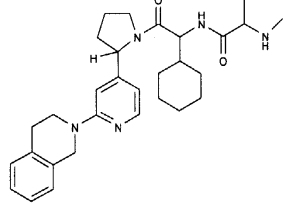
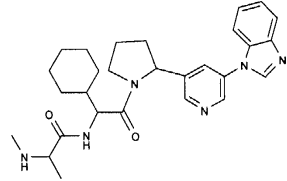


	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	12	<i>N</i> -(1-(2-(2-(6-플루오로-2,3- 디히드로-인돌-1-일)- 피리딘-4-일)-피롤리딘-1- 일)-2-옥소-에틸)-2- 메틸아미노- 프로피온아미드	508.66
	13	<i>N</i> -(1-(2-(2-(6-플루오로- 2,3-디히드로-인돌-1-일)- 피리딘-4-일)-피롤리딘-1- 일)-2-옥소-에틸)-2-메틸- 아미노- 프로피온아미드	468.59
	14	<i>N</i> -(1-(2-(2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘- 4-일)-피롤리딘-1-일)-2- 옥소-에틸)-2-메틸아미노- 프로피온아미드	500.66
	15	<i>N</i> -(1-(2-(2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘- 4-일)-피롤리딘-1-일)-2- 옥소-에틸)-2-메틸아미노- 프로피온아미드	500.66

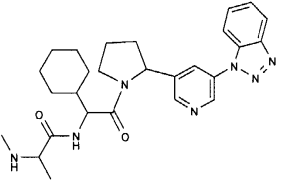
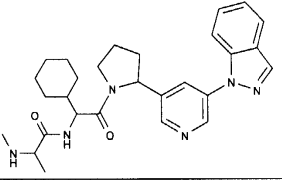
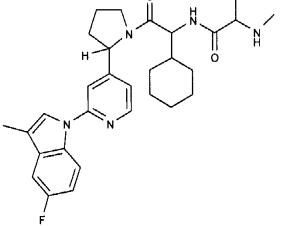
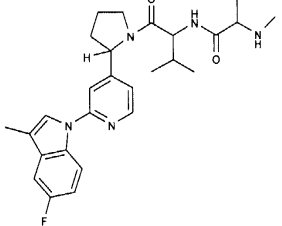
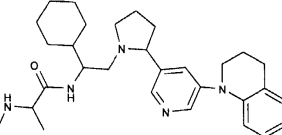


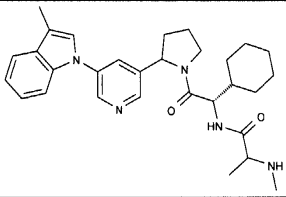
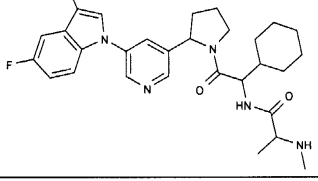
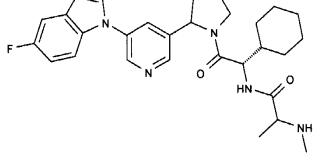
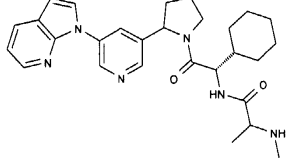
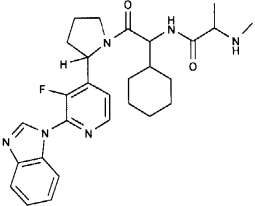
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	21	2-메틸아미노-N-(2-메틸-1-{2-[2-(3-메틸-1H-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-카르보닐)-프로피온아미드	462.61
	22	N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	488.65
	23	N-{2-[2-(2-벤조트리아졸-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드	490.63
	24	N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	506.64
	25	N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(6-플루오로-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	522.68



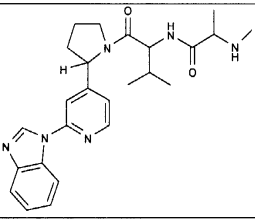
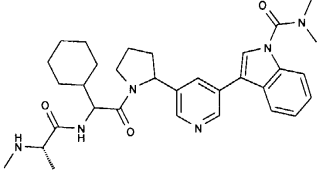
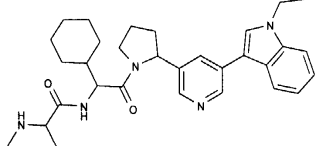
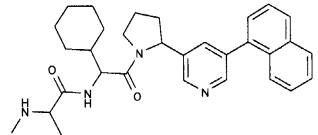
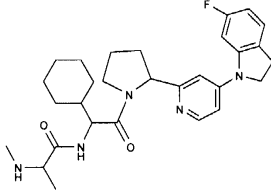
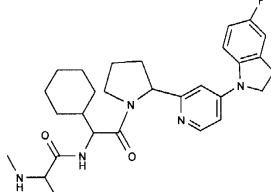
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	31	<i>N</i> -(1-(시클로헥실-2-{2-[2-(6-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노)-프로피온아미드	506.64
	32	<i>N</i> -(1-(시클로헥실-2-{2-[5-(2-옥소-벤조옥사졸-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-메틸아미노)-프로피온아미드	506.62
	33	<i>N</i> -(1-(시클로헥실-2-{2-[2-(1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노)-프로피온아미드	490.67
	34	<i>N</i> -(1-(시클로헥실-2-{2-[2-(3,4-디히드로-1 <i>H</i> -이소퀴놀린-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노)-프로피온아미드	504.69
	35	<i>N</i> -(2-[2-(5-벤조이미다졸-1-일)-피리딘-3-일]-1-(시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노)-프로피온아미드	489.64

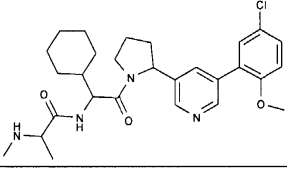
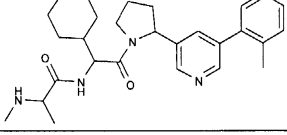
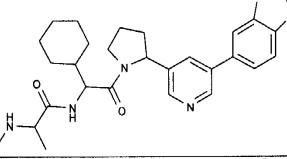
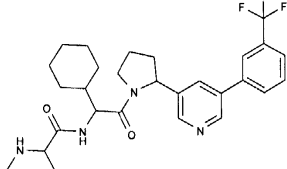
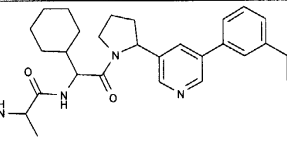
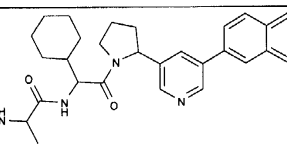


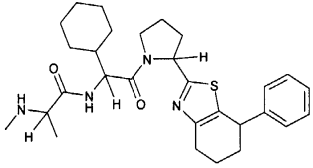
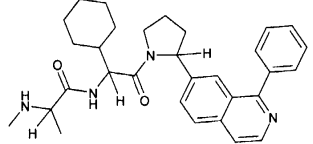
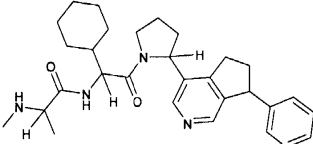
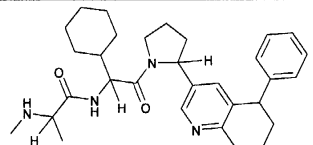
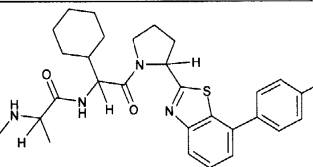
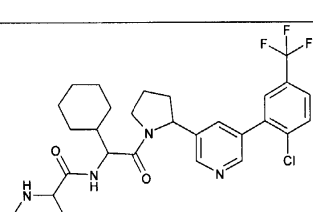
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	36	<i>N</i> -(2-[2-(5-벤조트리아졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	490.63
	37	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-[2-(5-인다졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	489.64
	38	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-[2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	520.67
	39	<i>N</i> -(1-(2-[2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드	480.6
	40	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-[2-(5-(3,4-디히드로-2 <i>H</i> -퀴놀린-1-일)-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	490.71

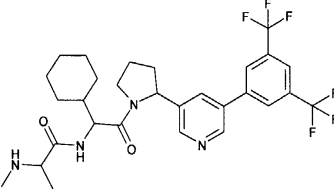
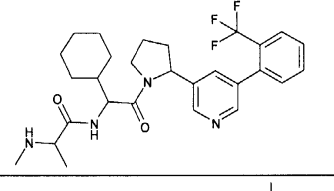
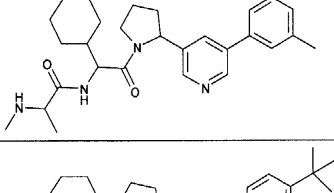
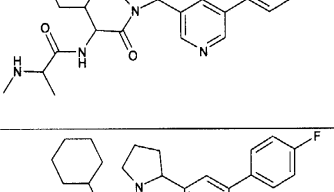
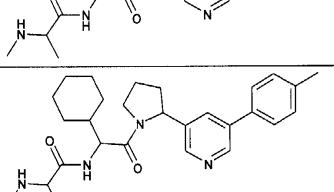
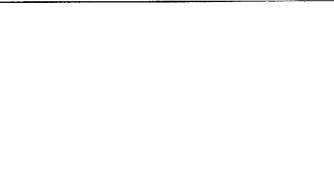
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	41	N-(1-(1-시클로헥실-2-[2-[5-(3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	502.68
	42	N-(1-(1-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-3-일)-1-cyclohexylpyrrolidine-2-carboxamide-2-oxo-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	520.67
	43	N-(1-(1-시클로헥실-2-[2-[5-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	506.64
	44	N-(1-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	489.64
	45	N-(2-[2-(2-벤조이미다졸-1-일-3-플루오로-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	507.63

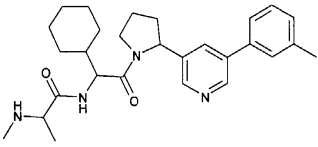
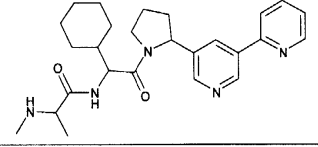
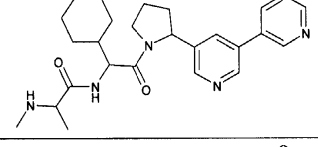
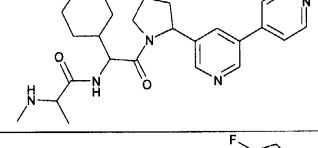
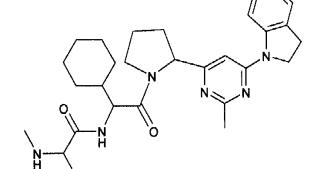
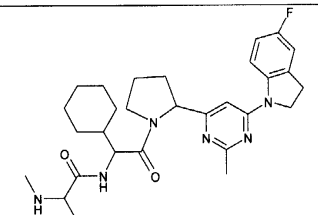
<100>

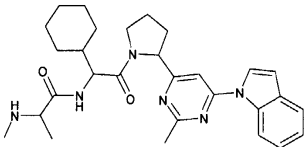
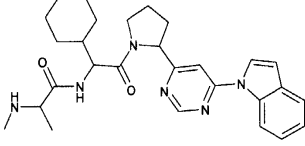
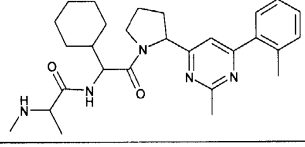
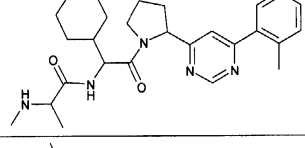
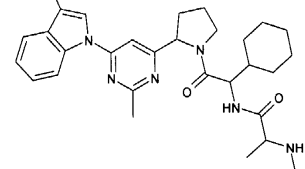
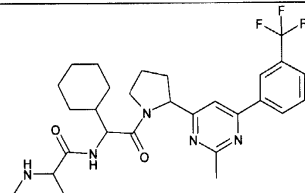
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	46	N-(1-[2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드	449.57
	47	3-(5-[1-[2-(1-메틸아미노-2-메틸아미노-2-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일]-피리딘-3-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드	559.73
	48	N-(1-[2-(2-(5-(1-에틸-1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	516.7
	49	N-(1-[2-(2-(5-나프탈렌-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	499.67
	50	N-(1-[2-(2-(4-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	508.66
	51	N-(1-[2-(2-(4-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	508.66

	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	52	<i>N</i> -(2-{2-[5-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	514.09
	53	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-o-톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.64
	54	<i>N</i> -(2-{2-[5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	493.62
	55	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	517.61
	56	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-oxo-2-[2-[5-(3-이소프로필-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	491.69
	57	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-oxo-2-[2-[5-나프탈렌-2-일-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	499.67

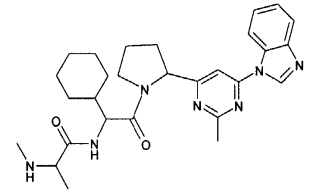
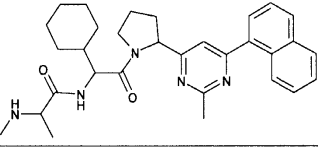
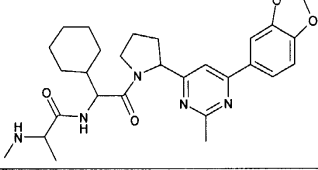
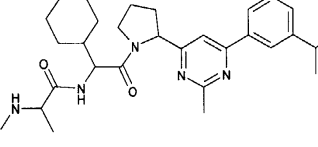
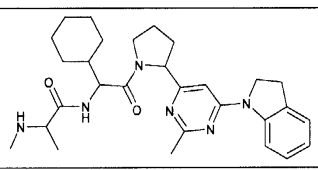
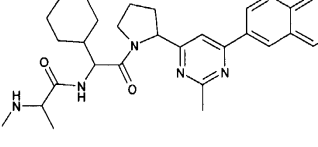
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	58	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(7-페닐-4,5,6,7-테트라히드로-벤조티아졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	509.73
	59	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(1-페닐-이소퀴놀린-7-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	499.67
	60	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(7-페닐-6,7-디히드로-5 <i>H</i> -[2]피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	489.68
	61	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀린-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	503.71
	62	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(7-(4-플루오로-페닐)-벤조티아졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	523.69
	63	<i>N</i> -(2-[2-(2-클로로-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	551.24

	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	64	N-(2-{2-[5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	585.27
	65	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-{2-[5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	517.28
	66	N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(3,5-디메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	477.32
	67	N-(2-{2-[5-(4-tert-부틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	505.35
	68	N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	467.28
	69	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-{2-[5- <i>p</i> -톨릴-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.31

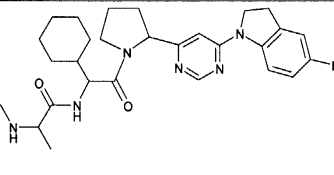
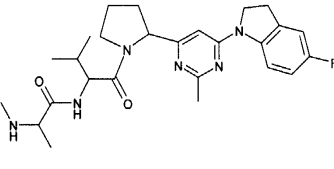
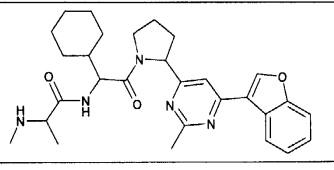
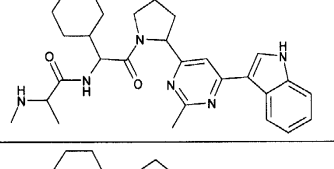
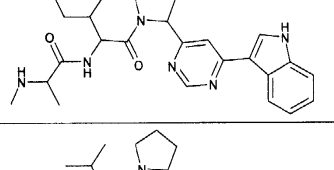
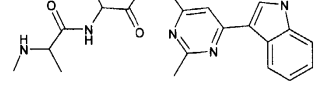
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	70	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5- <i>m</i> -톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.31
	71	<i>N</i> -[2-(2-[2,3]비피리디닐-5-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드	450.29
	72	<i>N</i> -[2-(2-[3,3']비피리디닐-5-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드	450.29
	73	<i>N</i> -[2-(2-[3,4']비피리디닐-5-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드	450.29
	74	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-oxo-2-[2-[6-(6-플루오로-2,3-다히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	523.32
	75	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-oxo-2-[2-[6-(5-플루오로-2,3-다히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	523.32

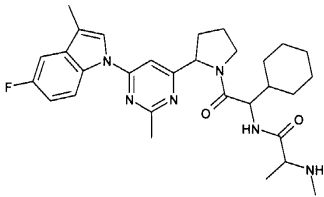
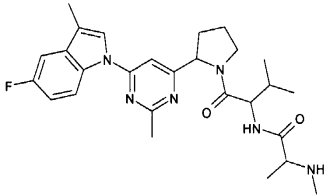
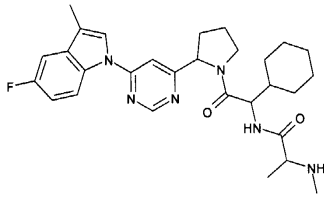
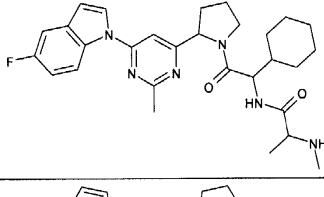
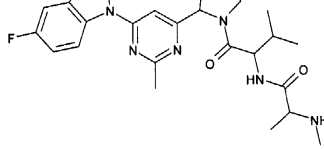
	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	76	N-(1-시클로헥실-2-[2-(6-인돌-1-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	503.21
	77	N-(1-시클로헥실-2-[2-(6-인돌-1-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	489.3
	78	N-(1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6- <i>o</i> -톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	478.32
	79	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(6- <i>o</i> -톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	464.3
	80	N-(1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-(3-메틸-인돌-1-일)-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	517.33
	81	N-(1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	532.29



	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	82	<i>N</i> -[2-[2-(6-벤조이미다졸-1-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드	504.31
	83	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-나프탈렌-1-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	514.32
	84	<i>N</i> -[2-[2-(6-벤조[1,3]다옥솔-5-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드	508.29
	85	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-[2-(6-(3-이소프로필-페닐)-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	506.35
	86	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-[2-(6-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	505.33
	87	<i>N</i> -(1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-나프탈렌-2-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	504.32

<107>

	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	88	<i>N</i> -(1-(2-[6-(5-플루오로-2,3-다히드로-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	509.3
	89	<i>N</i> -(1-[2-[6-(5-플루오로-2,3-다히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드	483.29
	90	<i>N</i> -(2-[2-(6-벤조푸란-3-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	504.3
	91	<i>N</i> -(1-(2-[6-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	503.31
	92	<i>N</i> -(1-(2-[6-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	489.3
	93	<i>N</i> -(1-[2-[6-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.28

	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	94	N-(1-(4-클로로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	535.32
	95	N-(1-{2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드	495.29
	96	N-(1-(4-클로로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	521.3
	97	N-(1-(4-클로로헥실-2-{2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	521.3
	98	N-(1-{2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드	481.27

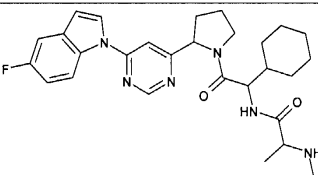
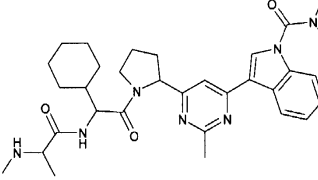
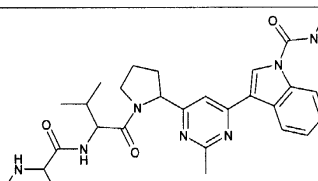
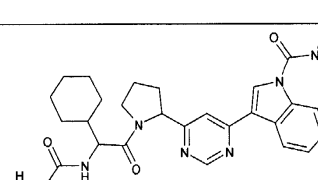
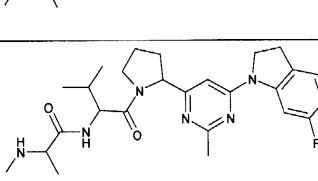
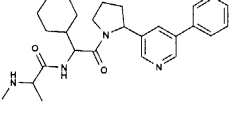
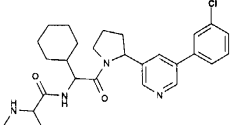
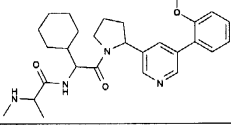
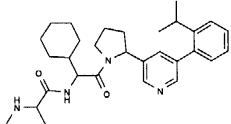
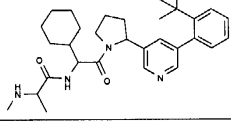
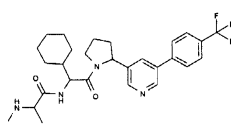
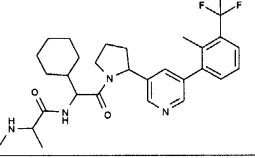
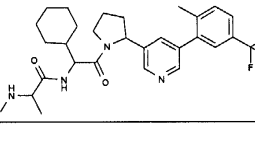
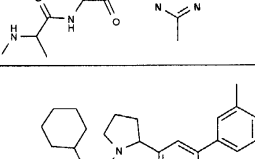
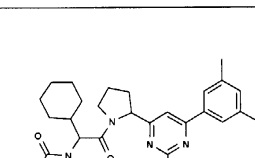
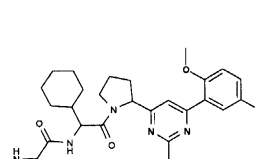

	실시예	명칭	MS ESI (M+H) <sup>+</sup>
	99	N-(1-(2-(6-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-N-에틸-2-메틸아미노-프로피온아미드	507.29
	100	3-(6-(1-(2-(1-(2-(2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일)-2-메틸-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드	574.35
	101	3-(2-메틸-6-(1-(3-메틸-2-(2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-부티릴]-피롤리딘-2-일)-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드	534.32
	102	3-(6-(1-(2-(1-(2-(2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일)-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드	560.33
	103	N-(1-(2-(6-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필-2-메틸아미노-프로피온아미드	483.29

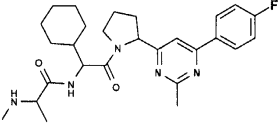
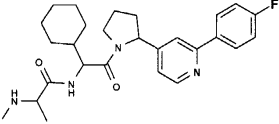
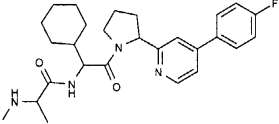
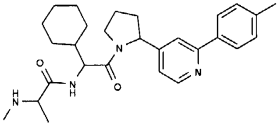
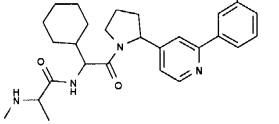
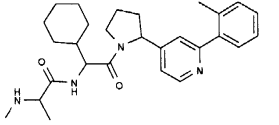
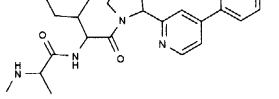
표 2

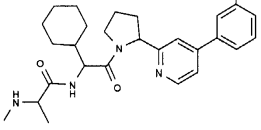
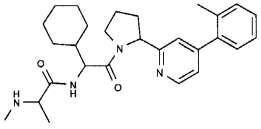
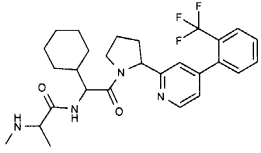
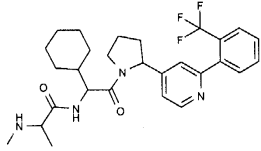
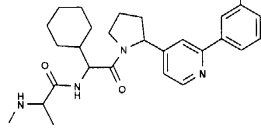
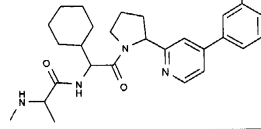
구조	실시예	명칭	MS ESI (M+H)+
	104	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(5-페닐-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	449.29
	105	N-(2-[2-[5-(3-클로로-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	483.25
	106	N-(1-시클로헥실-2-[2-[5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	479.3
	107	N-(1-시클로헥실-2-[2-[5-(2-이소프로필-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	491.34
	108	N-(2-[2-[5-(2-tert-부틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	505.35
	109	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-[5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	517.28

<111>

	110	N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(2-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	531.29
	111	N-(1-시클로헥실-2-{2-[5-(2-메틸-5-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	531.29
	112	N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-p-톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드	478.32
	113	N-{1-시클로헥실-2-[2-(2-메틸-6-m-톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드	478.32
	114	N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(3,5-디메틸-페닐)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	492.33
	115	N-(2-{2-[6-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	528.27

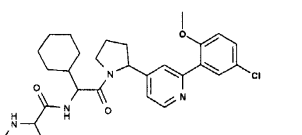
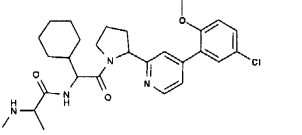
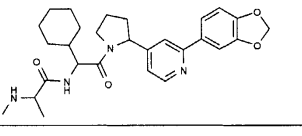
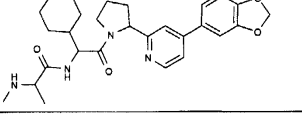
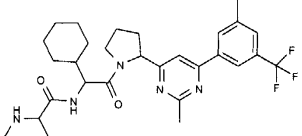
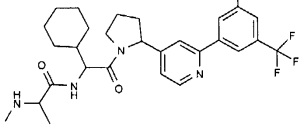
<112>

	116	N-(1-시클로헥실-2-{2-[6-(4-플루오로-페닐)-2-메틸-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	482.29
	117	N-(1-시클로헥실-2-{2-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	467.28
	118	N-(1-시클로헥실-2-{2-[4-(4-플루오로-페닐)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	467.28
	119	N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(2-p-톨릴-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.31
	120	N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(2-m-톨릴-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.31
	121	N-{1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(2-o-톨릴-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.31
	122	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(4-p-톨릴-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-	463.31

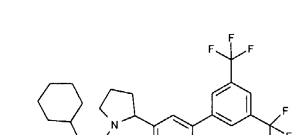
	123	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(4-m-톨릴-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.31
	124	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-(4-o-톨릴-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	463.31
	125	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-[4-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	517.28
	126	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	517.28
	127	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-[2-(3,5-디메틸-페닐)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	477.32
	128	N-(1-시클로헥실-2-옥소-2-[2-[4-(3,5-디메틸-페닐)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일]-2-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	477.32

<114>



	129	N-(2-{2-[2-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	513.26
	130	N-(2-{2-[4-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	513.26
	131	N-(2-{2-(2-벤조[1,3]다옥솔-5-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	493.28
	132	N-(2-{2-(4-벤조[1,3]다옥솔-5-일-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	493.28
	133	N-(2-{2-[6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	600.28
	134	N-(2-{2-[2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	585.27

<115>

	135	프로피온아미드 N-(2-{2-[4-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일}-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드	585.27
---	-----	--	--------

<116>

## 실시예

<117> 실시예 1 내지 103의 화합물의 바람직한 입체화학은 다음과 같다.

<118> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-[(R)-2-(1H-인돌-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<119> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-[(S)-2-(1H-인돌-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<120> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-[(R)-2-(1H-인돌-2-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<121> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-[(S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-

2-메틸아미노-프로피온아미드;

- <122> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <123> (S)-N-((R)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <124> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <125> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <126> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(5-인돌-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <127> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <128> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-[2-(2-옥소-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <129> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <130> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <131> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <132> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((R)-2-(2-이소퀴놀린-4-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <133> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <134> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(2-인다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <135> (S)-N-((S)-2-((S)-2-(5-벤조푸란-3-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <136> (S)-N-((S)-2-((S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <137> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <138> (S)-2-메틸아미노-N-((S)-2-메틸-1-((S)-2-[2-(3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-프로필)-프로피온아미드;
- <139> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <140> (S)-N-((S)-2-((S)-2-(2-벤조트리아졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <141> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <142> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(6-플루오로-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-

일}-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

- <143> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(1H-인돌-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <144> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <145> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <146> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(6-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <147> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((R)-2-[2-(6-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <148> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(6-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <149> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-[5-(2-옥소-벤조옥사졸-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <150> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <151> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <152> (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(5-벤조이미다졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <153> (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(5-벤조트리아졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <154> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(5-인다졸-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <155> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <156> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <157> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <158> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <159> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <160> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <161> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-[5-(5-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <162> (S)-N-((S)-2-((S)-2-[2-(2-벤조이미다졸-1-일-3-플루오로-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <163> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노

-프로피온아미드;

- <164> 3-(5-((S)-1-[(S)-2-시클로헥실-2-((S)-2-메틸아미노-프로피온닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-3-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;
- <165> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1-에틸-1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <166> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-[(S)-2-(5-나프탈렌-1-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <167> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[4-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <168> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[4-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-2-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <169> (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <170> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(5-o-톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <171> (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <172> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <173> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(3-이소프로필-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <174> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-[(S)-2-(5-나프탈렌-2-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <175> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(7-페닐-4,5,6,7-테트라히드로-벤조티아졸-2-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <176> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(1-페닐-이소퀴놀린-7-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <177> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(7-페닐-6,7-디히드로-5H-[2]피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <178> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-[(S)-2-(5-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀린-3-일)-피롤리딘-1-일]-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <179> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[7-(4-플루오로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <180> (S)-N-((S)-2-((S)-2-[2-클로로-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <181> (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <182> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-[5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <183> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(3,5-디메틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <184> (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(4-tert-부틸-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸

아미노-프로피온아미드;

- <185> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(4-플루오로-페닐)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <186> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-(5-p-톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <187> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-(5-m-톨릴-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <188> (S)-N-[(S)-2-((S)-2-[2,3']비피리디닐-5'-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <189> (S)-N-[(S)-2-((S)-2-[3,3']비피리디닐-5-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <190> (S)-N-[(S)-2-((S)-2-[3,4']비피리디닐-5-일-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸]-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <191> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <192> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <193> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(6-인돌-1-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <194> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(6-인돌-1-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <195> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(2-메틸-6-o-톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <196> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-옥소-2-((S)-2-(6-o-톨릴-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <197> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-메틸-6-(3-메틸-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <198> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <199> (S)-N-((S)-2-((S)-2-(6-벤조이미다졸-1-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <200> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(2-메틸-6-나프탈렌-1-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <201> (S)-N-((S)-2-((S)-2-(6-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <202> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(3-이소프로필-페닐)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <203> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <204> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-(2-메틸-6-나프탈렌-2-일-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;
- <205> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-

2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<206> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<207> (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(6-벤조푸란-3-일-2-메틸-피리미딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<208> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(1H-인돌-3-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<209> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(1H-인돌-3-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<210> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(1H-인돌-3-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<211> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<212> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<213> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(5-플루오로-3-메틸-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<214> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<215> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

<216> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[6-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드;

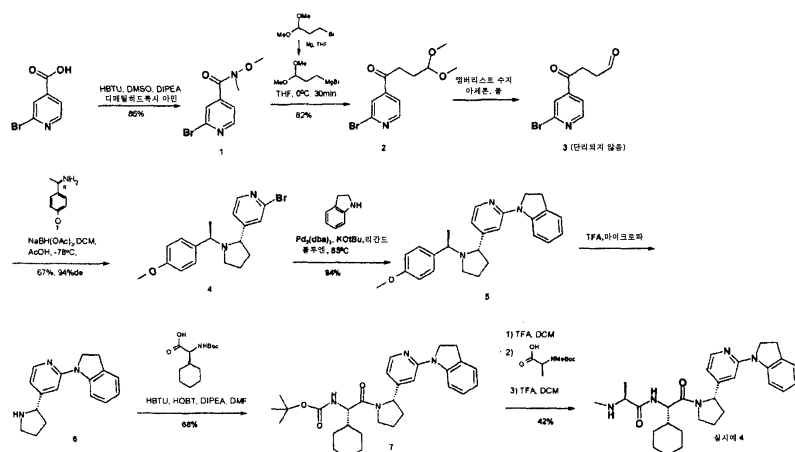
<217> 3-(6-((S)-1-[(S)-2-시클로헥실-2-((S)-2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일)-2-메틸-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;

<218> 3-(2-메틸-6-((S)-1-[(S)-3-메틸-2-((S)-2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-부티릴]-피롤리딘-2-일)-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;

<219> 3-(6-((S)-1-[(S)-2-시클로헥실-2-((S)-2-메틸아미노-프로피오닐아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-일)-피리미딘-4-일)-인돌-1-카르복실산 디메틸아미드;

<220> (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(6-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-2-메틸-피리미딘-4-일]-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메틸-프로필)-2-메틸아미노-프로피온아미드.

<221> **실시예 4의 화합물의 제조** : (S)-N-((S)-시클로헥실-2-((S)-2-(2-[2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드.



## 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (1)

DMSO (100 mL) 중 2-브로모-피리딘-4-카르복실산 (11.83 g, 58.56 mmol)의 용액에 HOBt (9.49 g, 70.30 mmol) 및 HBTU (26.70 g, 70.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, N,O-디메틸히드록실아민 HCl (6.28 g, 64.41 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (22.72 g, 175.68 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 10% ~ 40%)하여 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (12.4 g, 86%)를 백색 고체로 수득하였다. M/Z=245.0

## 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-4,4-디메티옥시-부탄-1-온 (2)

THF (40 mL) 중 Mg (3.67 g, 153.01 mmol)의 현탁액에 촉매인 요오드를 첨가하고, 이어서 THF (40 mL) 중 3-브로모-1,1-디메톡시-프로판 (21.47 g, 117.30 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 새로 제조한 그리냐르 시약(Grignard reagent)을 얼음 배스에서 냉각시키고, 0°C에서 THF (50 mL) 중 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-이소니코틴아미드 (12.50 g, 51.00 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 얼음 배스에서 냉각시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 및 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 10%)하여 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-4,4-디메티옥시-부탄-1-온 (12.1 g, 82%)을 연황색 오일로 수득하였다. M/Z=288.14

## 2-브로모-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일]-피리딘 (4)

아세톤 (15 mL) 중 1-(2-브로모-피리딘-4-일)-4,4-디메티옥시-부탄-1-온 (1.34 g, 4.65 mmol)의 용액에 앰버리스트(Amberlyst) 수지 15 (1 g) 및 물 (0.5 mL)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 기계적으로 진탕시킨 후, 혼합물을 여과하였다. 수지 비드를 아세톤 및 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 4-(2-브로모-피리딘-4-일)-4-옥소-부틸알데히드 (3)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

디클로로메탄 (50 mL) 중 4-(2-브로모-피리딘-4-일)-4-옥소-부틸알데히드의 용액을 -78°C로 냉각시킨 다음, 나트륨 트리테트시보로하이드라이드 (2.96 g, 13.95 mmol) 및 아세트산 (0.5 mL)을 첨가하였다. 이 온도에서 혼합물을 30분 동안 교반한 후에, R(+)- $\alpha$ -메틸벤질아민 (0.67 g, 4.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 밤새 가온하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub>을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 5% ~ 20%)하여 2-브로모-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일]-피리딘을 백색 고체 (1.12 g, 67%)로 수득하였다. M/Z=361.28

## 1-(4-[(S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일]-피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-인돌 (5)

톨루엔 (30 mL) 중 2-브로모-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일]-피리딘 (0.15 g, 0.41 mmol)의 용액에 인돌린 (0.10 g, 0.83 mmol), 2-(디시클로헥실포스포노)-비페닐 (14 mg, 0.04 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>



(19 mg, 0.02 mmol) 및 칼륨 *tert*-부톡시드 (0.11 g, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 물 및 EtOAc를 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 5% ~ 25%)하여 1-(4-((S)-1-((R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸)-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-인돌 (140 mg, 84%)을 오일로 수득하였다. M/Z=400.2 [M+1]

<232> ((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (7)

<233> TFA (10 mL) 중 1-(4-((S)-1-((R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸)-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-인돌 (140 mg, 0.35 mmol)의 용액을 마이크로파로 100℃에서 30분 동안 가열하고, 농축하여 조질의 1-((S)-4-피롤리딘-2-일-피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-인돌 (6)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<234> DMF (10 mL) 중 (S)-*tert*-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실-아세트산 (99 mg, 0.39 mmol), HOBt (57 mg, 0.42 mmol) 및 HBTU (160 mg, 0.42 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (10 mL) 중 1-((S)-4-피롤리딘-2-일-피리딘-2-일)-2,3-디히드로-1H-인돌 (6)의 용액을 첨가하고, 이어서 디이소프로필아민 (226 mg, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 5% ~ 40%)하여 ((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르를 백색 고체 (120 mg, 68%)로 수득하였다. M/Z=505.3 [M+1]

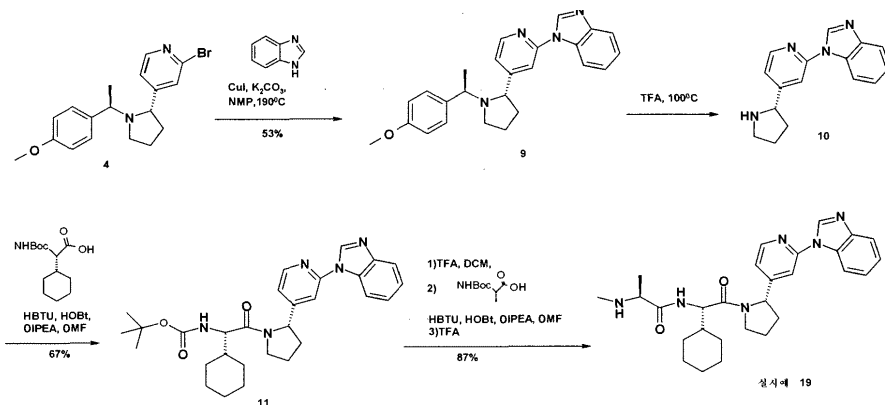
<235> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 4)

<236> DCM (5 mL) 중 ((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-카르바산 *tert*-부틸 에스테르 (120 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (6 mL)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조질의 (S)-2-아미노-2-시클로헥실-1-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-에탄온을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<237> DMF (10 mL) 중 Boc-N-메틸-L-α-알라닌 (53 mg, 0.26 mmol), HOBt (39 mg, 0.29 mmol) 및 HBTU (108 mg, 0.29 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (10 mL) 중 (S)-2-아미노-2-시클로헥실-1-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-에탄온의 용액을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (153 mg, 1.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 (5 mL)에 용해시켰다. TFA (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 분취용 역상 HPLC로 정제 (컬럼: 워터스 선파이어 프렙(Waters Sunfire Prep) C18 OBD 5 μM 30 x 100 mm; 구배: AcCN/물 (0.1% TFA 포함): 10% ~ 70%)하여 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (72 mg, 42%)를 TFA 염으로 수득하였다. M/Z=490.2 [M+1]

<238> 실시예 19의 화합물의 제조 : (S)-N-((S)-2[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드.





<239>

<240>

**2-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-1H-벤조미다졸 (9)**

<241>

NMP (1 mL) 중 2-브로모-4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘 (0.15 g, 0.41 mmol)의 용액에 벤조이미다졸 (98 mg, 0.83 mmol), 요오드화구리(I) (8 mg, 0.04 mmol) 및 탄산칼륨 (143 mg, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파로 190℃에서 30분 동안 가열하고, 냉각시켰다. 이에 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 5% ~ 15%)하여 2-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸을 황색 고체 (88 mg, 53%)로 수득하였다. M/Z=399.2 [M+1]

<242>

**{(S)-2-[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (11)**

<243>

TFA (5 mL) 중 2-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-1H-벤조미다졸 (88 mg, 0.21 mmol)의 용액을 마이크로파로 100℃에서 30분 동안 가열하고, 농축하여 조질의 1-((S)-4-피롤리딘-2-일-피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸 (10)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<244>

DMF (5 mL) 중 (S)-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실-아세트산 (51 mg, 0.21 mmol), HOBt (31 mg, 0.23 mmol) 및 HBTU (88 mg, 0.23 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (5 mL) 중 1-((S)-4-피롤리딘-2-일-피리딘-2-일)-1H-벤조이미다졸 (10)의 용액을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (135 mg, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 5% ~ 40%)하여 {(S)-2-[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (71 mg, 67%)를 백색 고체로 수득하였다. M/Z=504.2 [M+1]

<245>

**(S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 18)**

<246>

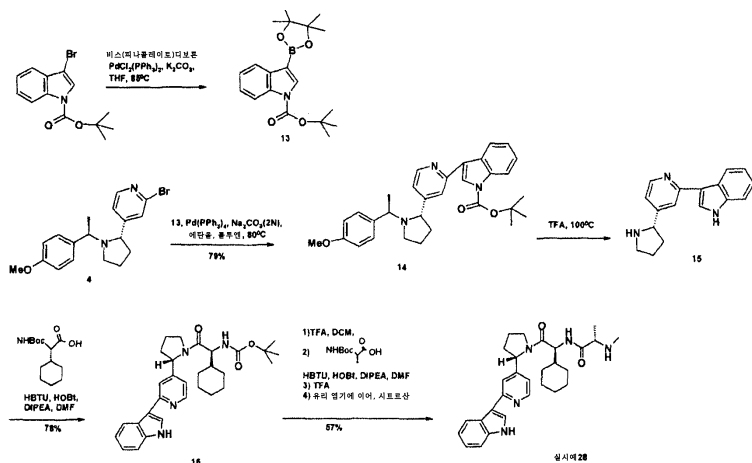
DCM (2 mL) 중 {(S)-2-[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (70 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조질의 (S)-2-아미노-1-[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-시클로헥실-에탄올을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<247>

DMF (5 mL) 중 Boc-N-메틸-L-알파-알라닌 (27 mg, 0.14 mmol), HOBt (21 mg, 0.15 mmol) 및 HBTU (58 mg, 0.15 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (5 mL) 중 (S)-2-아미노-1-[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-시클로헥실-에탄올의 용액을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (90 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시키고, TFA (2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 분취용 역상 HPLC로 정제 (컬럼: 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD 5 μM 30 x 100 mm; 구배: AcCN/물 (0.1% TFA 포함): 10% ~ 70%)하여 (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드를 수득하였다.

2-(2-벤조이미다졸-1-일-피리딘-4-일)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸}-2-메틸아미노-프로피온아미드 (87 mg, 87%)를 TFA 염으로 수득하였다. 질량 M/Z=489.36 [M+1]

<248> 실시예 28의 화합물의 제조 : (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드.



<249>

<250> 3-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (14)

<251> THF (10 mL) 중 3-브로모인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.67 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이트)디보론 (257 mg, 1.01 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (23 mg, 0.03 mmol) 및 탄산칼륨 (0.23 g, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하여 조질의 3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (13)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<252> 톨루엔 (9 mL) 및 에탄올 (3 mL)의 혼합물 중 2-브로모-4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘 (160 mg, 0.44 mmol)의 용액에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (228 mg, 0.66 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (51 mg, 0.04 mmol) 및 탄산나트륨 (2 N) (0.7 mL, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하였다. 물 및 EtOAc를 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 10% ~ 90%)하여 3-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 황색 고체 (175 mg, 79%)로 수득하였다. M/Z=498.32 [M+1]

<253> ((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (16)

<254> TFA (5 mL) 중 3-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-2-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (160 mg, 0.31 mmol)의 용액을 마이크로파로 100°C에서 30분 동안 가열하고, 농축하여 조질의 3-((S)-4-피롤리딘-2-일-피리딘-2-일)-1H-인돌 (15)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<255> DMF (5 mL) 중 (S)-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실-아세트산 (75 mg, 0.29 mmol), HOBt (46mg, 0.33 mmol) 및 HBTU (127mg, 0.33 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (5 mL) 중 3-((S)-4-피롤리딘-2-일-피리딘-2-일)-1H-인돌 (15)의 용액을 첨가한 다음, 디이소프로필에틸아민 (198 mg, 1.50 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$ , 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제 (EtOAc/헥산: 5% ~ 40%)하여 ((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 황색 고체 (120

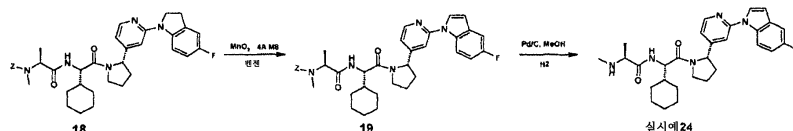
mg, 78%)로 수득하였다. 질량  $M/Z=503.34$   $[M+1]$

<256> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 28)

<257> DCM (2 mL) 중 ((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-카르바미노-tert-부틸 에스테르 (120 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조질의 (S)-2-아미노-2-시클로헥실-1-((S)-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-에탄온을 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

<258> DMF (5 mL) 중 Boc-N-메틸-L-α-알라닌 (46 mg, 0.22 mmol), HOBt (35 mg, 0.26 mmol) 및 HBTU (100 mg, 0.26 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, DMF (5 mL) 중 (S)-2-아미노-2-시클로헥실-1-((S)-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일)-에탄온의 용액을 첨가한 다음, 디이소프로필에틸아민 (154 mg, 1.19 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 포화  $\text{NaHCO}_3$ , 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시키고, TFA (2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 분취용 역상 HPLC로 정제 (컬럼: 워터스 선파이어 프랩 C18 OBD 5  $\mu\text{M}$  30 x 100 mm; 구배: AcCN/물 (0.1% TFA 포함): 10% ~ 70%))하여 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(1H-인돌-3-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (91 mg, 56%)를 TFA 염으로 수득하였다. 질량  $M/Z=488.33$   $[M+1]$

<259> 실시예 24의 화합물의 제조 : (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드.



<260>

<261> [(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸]-메틸-카르바미노 벤질 에스테르 (19)

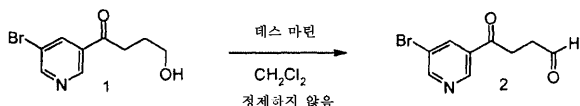
<262> 벤젠 (2 mL) 중 [(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-2,3-디히드로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸]-메틸-카르바미노 벤질 에스테르 (18) (50 mg, 0.08 mmol, 화합물 (7)과 유사한 절차에 의해 제조함)의 용액에 활성화된  $\text{MnO}_2$  (72 mg, 820 mmol) 및 분쇄된 4 Å 분자체 (0.1 g)를 첨가하였다. 45°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하여 조질의 [(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸]-메틸-카르바미노 벤질 에스테르 (19) (39 mg, 78%)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.  $M/Z=640.1$   $[M+1]$

<263> (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 24)

<264> 메탄올 2 mL 중 [(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸]-메틸-카르바미노 벤질 에스테르 (19) (23 mg, 0.04 mmol)의 용액에 10% Pd/C 23 mg을 첨가하였다. 수소 기체 풍선을 반응 플라스크에 연결하고, 반응물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 유기 용매를 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 분취용 아날로직스(Analogix) 컬럼에 의해 정제 (구배: 에틸 아세테이트/MeOH=1:0 → 1:9)하여 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-피리딘-4-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 24)를 유리 염기 (9.9 mg, 55%)로 수득하였다.  $M/Z=506.1$   $[M+1]$

<265> 실시예 22의 화합물의 제조 : (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드.

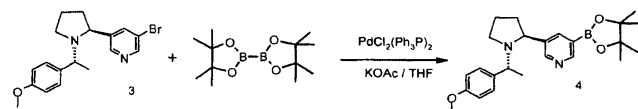
## 단계 2



- 52 -

안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200 mL로 희석하고, 물 50 mL로 세척하고, 포화 탄산수소나트륨 용액 20 mL로 세척하고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 농축한 후, 조 생성물 (HPLC 분석에 의한 dr = 86 : 14)을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95%, EtOAc 5%)하여 3-브로모-5-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘 (3) (3.2 g, 두 단계에서의 수율 44%)을 연갈색 점성 액체로 수득하였다.

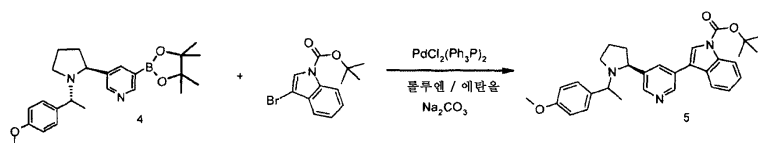
단계 4



3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 (4)

THF 40 mL 중 3-브로모-5-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘 3 (2.5 g, 6.93 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (2.46 g, 9.67 mmol), 디클로로-비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (1.05 g, 1.5 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (4.9 g, 50 mmol)의 혼합물을 진공하에 탈기시켰다. 밀봉 유리병에서 질소와 함께 80°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc 150 mL로 희석하였다. 여과 후, 여과물을 물 (2 x 100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축하여 3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 (4) (4.99 g)을 조 생성물인 진갈색 점성물질로 수득하고, 이를 다음 단계 반응을 위해 추가로 정제하지는 않았다.

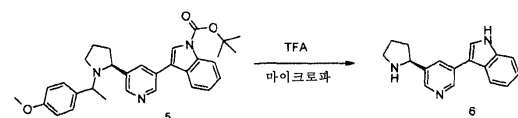
단계 5



3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5)

톨루엔 50 mL 및 에탄올 20 mL의 혼합 용액 중 3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 (4) (조물질, 6.93 mmol), 3-브로모-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.46 g, 8.32 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (35 mL, 35 mmol, 1 M 수성)의 혼합물을 진공하에 탈기시켰다. 80°C에서 1.5시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc 150 mL로 희석하고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제 (헥산 70%, EtOAc 30%)하여 3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5) (2.02 g, 두 단계에서 59%)를 연갈색 점성물질로 수득하였다.

단계 6

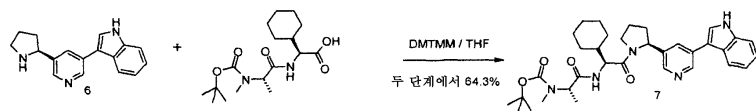


3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일)-1H-인돌 (6)

TFA 4 mL 중 3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5) (300 mg, 0.63 mmol)의 용액을 마이크로파 반응기로 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 생성된 용액을 농축하여 가능한 한 많은 양의 TFA를 제거하였다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제 (컬럼: 워터스 선파이어, 30 x 30 mm; 이동상:  $\text{CH}_3\text{CN}$  15%  $\text{H}_2\text{O}$  85% (0.1% TFA 포함) →  $\text{CH}_3\text{CN}$  60%  $\text{H}_2\text{O}$  40% (0.1% TFA 포함)의 구배 (11분); 유속 45 mL/분; 검출기: 215 nm UV)하여 3-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-3-일)-1H-인돌 (6) (78 mg, 수율 49%)을 백색 고체로 수득하였다.



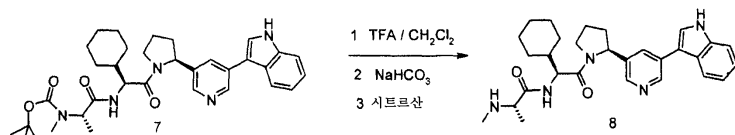
단계 7



**[(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸]-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (7)**

THF 5 mL 중 3-((S)-5-피롤리딘-2-일-피리딘-3-일)-1H-인돌 (6) (78 mg, 0.30 mmol) 및 (S)-[(S)-2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-프로피오닐아미노]-시클로헥실-아세트산 (111.6 mg, 0.33 mmol)의 용액에 0℃에서 4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드 수화물 (98.6 mg, 0.36 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc 30 mL로 희석하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 농축하여 [(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸]-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (7) (143.5 mg, 조물질)를 연황색 고체로 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가로 정제하지는 않았다.

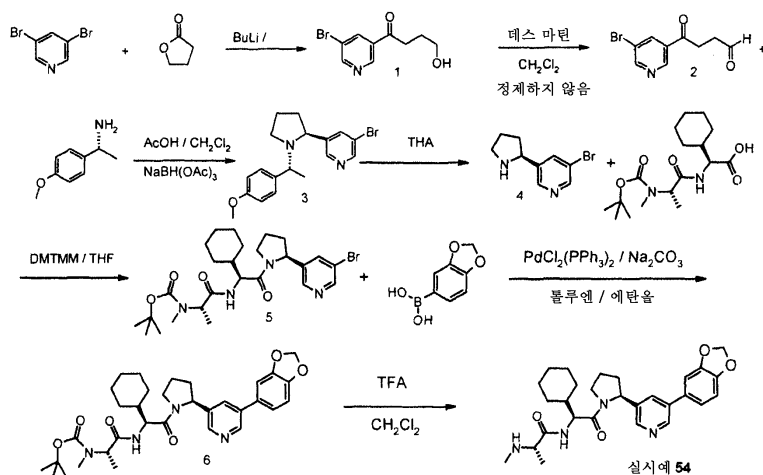
단계 8



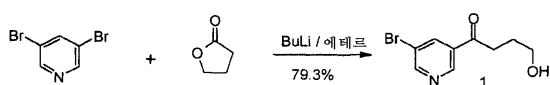
**(S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (8)**

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 mL 중 [(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸]-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (7) (143 mg, 조물질)의 용액에 -20℃에서 TFA 5 mL (-20℃로 미리 냉각시킴)를 서서히 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 고진공하에 실온에서 농축하여 가능한 한 많은 양의 TFA를 제거하였다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제 (컬럼: 워터스 선파이어, 30 x 30 mm; 이동상: CH<sub>3</sub>CN 15% H<sub>2</sub>O 85% (0.1% TFA 포함) → CH<sub>3</sub>CN 60% H<sub>2</sub>O 40% (0.1% TFA 포함)의 구배 (11분); 유속 40 mL/분; 검출기: 215 nm UV)하여 생성물을 TFA 염으로 수득하고, 이를 디클로로메탄 30 mL에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨으로 염기성화하여 pH를 8로 조정하였다. 용액을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하여 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 22) (17.4 mg)를 백색 고체 (유리 염기)로 수득하고, 이를 시트르산 6.86 mg과 함께 물 5 mL에 용해시키고, 동결-건조기로 건조하여 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 22) (22.2 mg, 세 단계에서의 수율 12%)를 백색 시트레이트 염으로 수득하였다.

**실시예 54의 화합물의 제조 :** (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일]-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드.



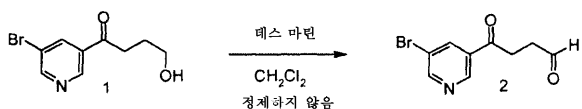
#### 단계 1



#### 1-(5-브로모-피리딘-3-일)-4-히드록시-부탄-1-온 (1)

에테르 300 mL 중 3,5-디브로모피리딘 (20.0 g, 84.4 mmol)의 용액에  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 BuLi (30.4 mL, 75.96 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 서서히 첨가하였다 (내부 온도를  $-65^{\circ}\text{C}$  미만으로 유지함).  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후,  $\gamma$ -부티로아세톤 (10.9 g, 126.6 mmol)을 서서히 첨가하였다 (내부 온도를  $-65^{\circ}\text{C}$  미만으로 유지함).  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, 물 100 mL로 킨칭하고, 에테르 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축하고, 크로마토그래피에 의해 정제 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95%, EtOAc 5%)하여 1-(5-브로모-피리딘-3-일)-4-히드록시-부탄-1-온 (1) (14.7 g, 수율 79%)을 연황색 액체로 수득하였다.

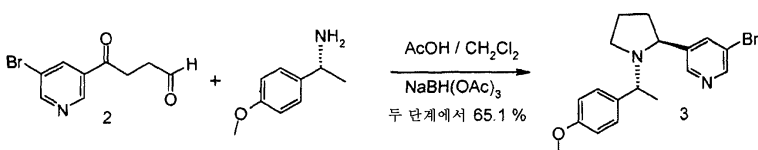
#### 단계 2



#### 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-4-옥소-부티르알데히드 (2)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 mL 중 1-(5-브로모-피리딘-3-일)-4-히드록시-부탄-1-온 (1) (5.0 g, 20.5 mmol)의 용액에  $25^{\circ}\text{C}$ 에서,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70 mL 중 테스-마틴 피요오디난 (9.6 g, 22.5 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다.  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 20분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에테르 200 mL로 희석하고, 드라이아이스-아세톤 배스로 냉각시켰다. 고체침전물을 여과하여 제거하였다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 에테르 100 mL로 희석하고, 드라이아이스-아세톤 배스로 냉각시키고, 여과에 의해 침전물을 제거하였다. 여과물을 농축하여 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-4-옥소-부티르알데히드 (2) 6.2 g을 연갈색 오일성 액체로 수득하였고, 이를  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 후 연갈색 고체를 수득하였으며, 다음 단계 반응을 위해 추가로 정제하지는 않았다.

#### 단계 3

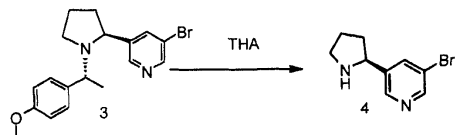


#### 3-브로모-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일]-피리딘 (3)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  150 mL 중 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-4-옥소-부티르알데히드 (2) (단계 2로부터의 조물질, 20.5 mmol)의 용액에  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하면서 아세트산 3.5 mL 및 트리아세톡실 나트륨 보로히드라이드 (10.2 g, 48.0 mmol)를

첨가한 다음, R-(+)-1-(4-메톡시페닐)에틸아민 (3.9 g, 26.0 mmol)을 서서히 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 200 mL로 희석하고, 물 50 mL로 세척하고, 포화 탄산수소나트륨 용액 20 mL로 세척하고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 농축한 후, 조 생성물 (HPLC 분석에 의한 dr = 86 : 14)을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 95%, EtOAc 5%)에 의해 정제하여 3-브로모-5-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘 (3) (3.2 g, 두 단계에서의 수율 44%)을 연갈색 점성 액체로 수득하였다.

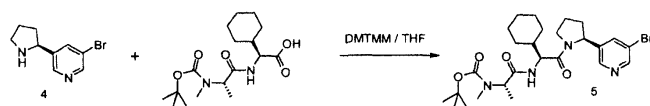
단계 4



#### 3-((S)-5-피롤리딘-2-일-피리딘-3-일)-1H-인돌 (4)

TFA 5 mL 중 3-브로모-5-((S)-1-[(R)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘 (3) (3.64 g, 10.0 mmol)의 용액을 마이크로파 반응기로 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 생성된 용액을 농축하여 TFA를 제거하였다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 150 mL에 용해시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 5 mL로 염기성화하였다. 용액을 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하여 3-((S)-5-피롤리딘-2-일-피리딘-3-일)-1H-인돌 (4) (2.4 g, 조물질)를 진한 갈색 점성물질로 수득하고, 이를 다음 단계 반응을 위해 추가로 정제하지는 않았다.

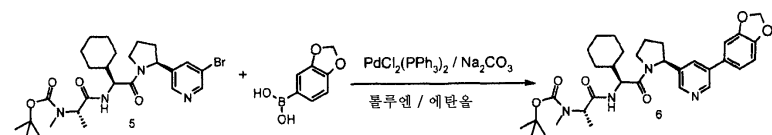
단계 5



#### ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(5-브로모-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸)-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (5)

THF 100 mL 중 3-((S)-5-피롤리딘-2-일-피리딘-3-일)-1H-인돌 (4) (2.4 g, 조물질) 및 (S)-[(S)-2-(tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-프로피오닐아미노]-시클로헥실-아세트산 (3.42 g, 10.0 mmol)의 용액에 0℃에서 4-(4,6-디메톡시-[1,3,5]트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드 수화물 (3.04 g, 11.0 mmol)을 한꺼번에 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc 100 mL로 희석하고, 물 (3 x 50 mL)로 세척하였다. 농축 후, 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 95%, MeOH 5%)하여 ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(5-브로모-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸)-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (5) (2.47 g, 두 단계에서의 수율 45%)를 황색 고체로 수득하였다.

단계 6



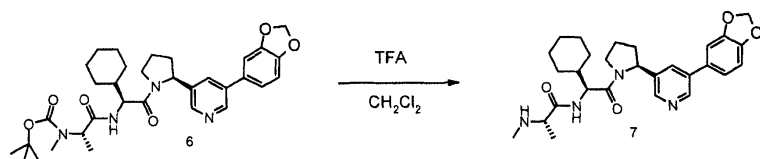
#### ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(5-벤조[1,3]디옥솔-5-일-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸)-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (6)

톨루엔 8 mL 및 에탄올 3 mL의 혼합 용액 중 ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(5-브로모-피리딘-3-일)-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸카르바모일)-에틸)-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (5) (168 mg, 0.31 mmol), 3,4-(메틸렌 디옥시)페닐 보론산 (60.7 mg, 0.37 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 mL, 1.8 mmol, 1 M 수성)의 혼합물을 진공하에 탈기시켰다. 80℃에서 1.5시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc 30 mL로 희석하고, 물 (3 x 15 mL)로 세척하였다. 유기 층을 여과하고, 농축하여 3-(5-((S)-1-[(1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피롤리딘-2-일)-피리딘-3-일)-인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6)을 조 생성물로 수득하고, 이를 다음 단계 반응



을 위해 추가로 정제하지는 않았다.

단계 7



(S)-N-((S)-2-[(S)-2-(5-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-1-시클로헥실-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 54)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 mL 중 [(S)-1-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 54)]의 용액에 -20℃에서 TFA 5 mL (-20℃로 미리 냉각시킴)를 서서히 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 고진공하에 실온에서 농축하여 가능한 한 많은 양의 TFA를 제거하였다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제 (컬럼: 워터스 선파이어, 30 x 30 mm; 이동상: CH<sub>3</sub>CN 15%/H<sub>2</sub>O 85% (0.1% TFA 포함) → CH<sub>3</sub>CN 60%/H<sub>2</sub>O 40% (0.1% TFA 포함)의 구배 (11 분); 유속 40 mL/분; 검출기: 215 nm UV)하고, 농축하여 (S)-N-((S)-1-시클로헥실-2-((S)-2-[5-(1H-인돌-3-일)-피리딘-3-일]-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-2-메틸아미노-프로피온아미드 (실시예 54) (96.1 mg, 두 단계에서의 수율 52%)를 백색 TFA 염으로 수득하였다.

본 발명의 화합물이 BIR3 펩티드 결합 포켓에 결합하는 능력을 측정하기 위해, ELISA 및 세포 기반 분석을 이용하였다.

실시예 136

Elisa

화합물을 스트렙타비딘-코팅된 96-웰 플레이트에서 GST-BIR3 융합 단백질 및 비오티닐화된 SMAC 펩티드 (AVPFAQK)와 인큐베이션하였다. XIAP BIR3 Smac Elisa의 경우, XIAP로부터의 아미노산 248 내지 358을 함유하는 GST-BIR3 융합체를 사용하였다. CIAP1 BIR3 Smac Elisa의 경우, CIAP1로부터의 아미노산 259 내지 364를 함유하는 GST-BIR3 융합체를 사용하였다. 30분 동안 인큐베이션한 후에, 웰을 잘 세척하였다. 남아있는 GST-BIR3 융합 단백질을 ELISA 분석 (우선, 염소 항-GST 항체와 함께 인큐베이션한 후에 세척하고, 알칼리성 포스파타제 접합된 항-염소 항체와 함께 인큐베이션하는 것을 포함함)에 의해 모니터링하였다. 아토포스(Attophos) (프로메가; Promega)를 이용하여 신호를 증폭시키고, 사이토플로우(Cytoflour) Ex 450 nm/40 및 Em 580 nm로 판독하였다. IC<sub>50</sub>은 절반의 GST-BIR3 신호를 바꾸는 화합물의 농도에 해당한다. 비오티닐화되지 않은 Smac에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 400 nM였다. 기재된 ELISA 분석에서 실시예 1 내지 103의 화합물의 IC<sub>50</sub> 값은 0.001 미만 내지 10 μM의 범위였다.

실시예 137

세포 증식 분석

셀타이터 96(CellTiter 96; 등록상표) AQueous 비-방사성 세포 증식 분석 (프로메가)을 이용하여 화합물이 시험관 내에서 종양 세포 증식을 억제하는 능력을 모니터링하였다. 상기 분석은 신규한 테트라졸륨 화합물 [3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-술포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부 염; MTS] 및 전자 커플링 시약 (페나진 메토술페이트) PMS의 용액으로 이루어진다. MTS는 세포에 의해 포르마잔 생성물로 생체환원되고, 그의 흡광도를 490 nm에서 측정하였다. MTS는 대사 활성 세포에서 발견되는 데히드로게나제 효소에 의해 수용성 포르마잔 생성물로 전환된다. 490 nm 흡광도의 양에 의해 측정된 포르마잔 생성물의 양은 배양액에 살아있는 세포의 수에 직접 비례한다. 상기 세포 분석에서 실시예 1 내지 103에 기재된 화합물의 IC<sub>50</sub> 값은 0.001 미만 내지 50 μM의 범위였다.

실시예 138

화학식 I의 화합물을 포함하는 정제 1

활성 성분으로서 상기 실시예 1 내지 103에서 언급된 화학식 I의 화합물 중 임의의 것 50 mg을 포함하는 하기

조성의 정제를 통상적인 방법을 사용하여 제조하였다.

조성	
활성 성분	50 mg
밀 전분	60 mg
락토스	50 mg
콜로이드성 실리카	5 mg
탈크	9 mg
스테아르산마그네슘	1 mg
합계	175 mg

제법: 활성 성분을 일부분의 밀 전분, 락토스 및 콜로이드성 실리카와 합하고, 혼합물을 체를 통해 압출시켰다. 추가 부분의 밀 전분을 물 배쓰 상에서 5-배량의 물과 혼합하여 페이스트를 형성하고, 처음에 만든 혼합물을 무른 가소성 덩어리가 형성될 때까지 상기 페이스트와 반죽하였다.

건조 과립을 메시(mesh) 크기가 3 mm인 체를 통해 압출시키고, 미리 체질한 (1 mm 체) 나머지 옥수수 전분, 스테아르산마그네슘 및 탈크의 혼합물과 혼합하고, 이를 압축하여 양면이 약간 불룩한 정제를 형성하였다.

### 실시예 139

#### 화학식 I의 화합물을 포함하는 정제 2

활성 성분으로서 실시예 1 내지 103의 화학식 I의 화합물 중 임의의 것 100 mg을 포함하는 정제를 다음의 표준 절차에 따라 제조하였다.

조성	
활성 성분	100 mg
결정질 락토스	240 mg
아비셀(Avicel)	80 mg
PVPPXL	20 mg
에어로실(Aerosil)	2 mg
스테아르산마그네슘	5 mg
합계	447 mg

제법: 활성 성분을 담체 물질과 혼합하고, 타정기 (코르쉬(Korsch) EKO, 스탬프 직경 10 mm)를 사용하여 압축하였다.

### 실시예 140

활성 성분으로서 실시예 1 내지 103에서 제공되는 화학식 I의 화합물 중 임의의 것 100 mg을 포함하는 하기 조성의 캡슐을 표준 절차에 따라 제조하였다.

조성	
활성 성분	100 mg
아비셀	200 mg
PVPPXL	15 mg
에어로실	2 mg
스테아르산마그네슘	1.5 mg
합계	318.5 mg

성분을 혼합하고, 이를 크기 1의 경질 젤라틴 캡슐에 충전함으로써 제조하였다.

본원에서 사용된 용어 "활성 성분"은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I 내지 VII의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 지칭한다.

상기 바람직한 실시양태는 본 발명의 범위 및 취지를 예시하게 위해 제공된다. 본원에서 제공되는 상세한 설명에 의한 기타 실시양태 및 실시예가 당업자에게는 명백할 것이다. 이러한 기타 실시양태 및 실시예는 본 발명의 고려사항 내에 있다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 수 있다.